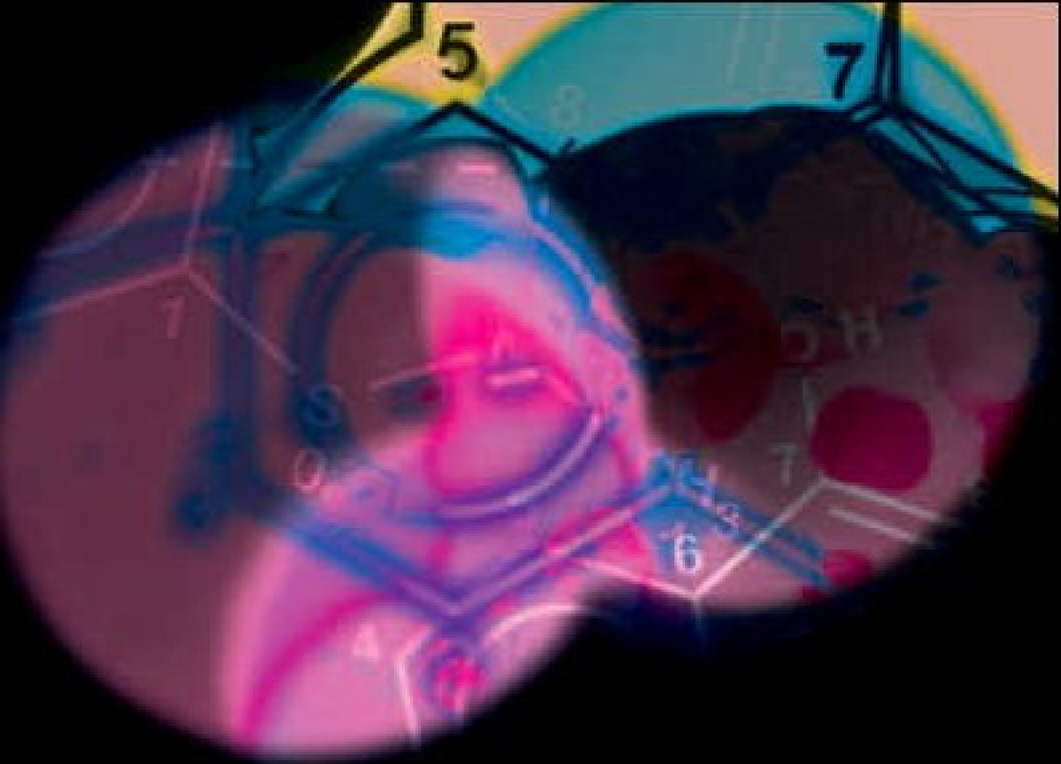
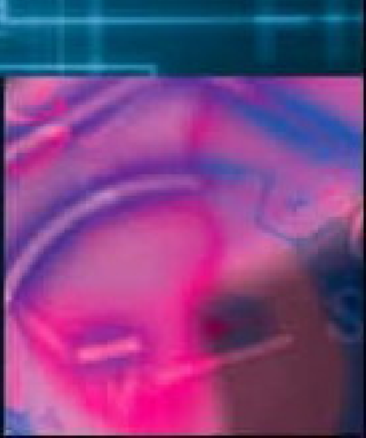


PRACTICAL NMR RELAXATION FOR CHEMISTS

VLADIMIR I. BAKHMUTOV

WILEY



Practical NMR Relaxation for Chemists

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov
© 2004 John Wiley & Sons, Ltd ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

Practical NMR Relaxation for Chemists

Vladimir I. Bakhmutov

Texas A&M University

John Wiley & Sons, Ltd

Copyright © 2004 John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England

Telephone (+44) 1243 779777

Email (for orders and customer service enquiries): cs-books@wiley.co.uk
Visit our Home Page on www.wileyeurope.com or www.wiley.com

All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning or otherwise, except under the terms of the Copyright, Designs and Patents Act 1988 or under the terms of a licence issued by the Copyright Licensing Agency Ltd, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP, UK, without the permission in writing of the Publisher. Requests to the Publisher should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, or emailed to permreq@wiley.co.uk, or faxed to (+44) 1243 770620.

This publication is designed to provide accurate and authoritative information in regard to the subject matter covered. It is sold on the understanding that the Publisher is not engaged in rendering professional services. If professional advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional should be sought.

Other Wiley Editorial Offices

John Wiley & Sons Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, USA

Jossey-Bass, 989 Market Street, San Francisco, CA 94103-1741, USA

Wiley-VCH Verlag GmbH, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim, Germany

John Wiley & Sons Australia Ltd, 33 Park Road, Milton, Queensland 4064, Australia

John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2 Clementi Loop #02-01, Jin Xing Distripark, Singapore 129809

John Wiley & Sons Canada Ltd, 22 Worcester Road, Etobicoke, Ontario, Canada M9W 1L1

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic books.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Bakhmutov, Vladimir I.–
Practical NMR relaxation for chemists / Vladimir I. Bakhmutov.
p. cm.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 0-470-09445-1 (cloth : alk. paper) – ISBN 0-470-09446-X (pbk. : alk. paper)
1. Nuclear magnetic resonance. 2. Relaxation (Nuclear physics) I. Title.
QD581.B35 2004
538′.362′02454--dc22

2004014374

British Library Cataloguing in Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 0-470-09445-1 (HB)
0-470-09446-X (PB)

Typeset in 10/12pt Palatino by Laserwords Private Limited, Chennai, India
Printed and bound in Great Britain by Antony Rowe Ltd, Chippenham, Wiltshire
This book is printed on acid-free paper responsibly manufactured from sustainable forestry in which at least two trees are planted for each one used for paper production.

Contents

Preface xiii

1 How and Why Nuclei Relax 1

1.1 Nucleus in an External Magnetic Field 4

1.2 Spin–Lattice and Spin–Spin Nuclear Relaxation 7

1.2.1 Macroscopic Magnetization: Relaxation Times T_1 and T_2 8

1.3 Molecular Motions as the Reason for Nuclear Relaxation 11

1.3.1 Correlation Times and Activation Energies of Molecular Motions 13

1.3.2 Isotropic and Anisotropic Molecular Motions 15

Bibliography 18

2 How to Measure NMR Relaxation Times 19

2.1 Exponential and Non-exponential Nuclear Relaxation 20

2.2 Measurements of Spin–Lattice Relaxation Times 20

2.3 Measurements of Selective and Biselective T_1 Times 24

2.4 Determination of $T_{1\rho}$ and T_2 27

2.5 Preparation of Samples for Relaxation Experiments 28

Bibliography 29

3 Errors in Determinations of Relaxation Times 31

3.1 Instrumental Errors 32

3.2 Incorrect Parameters for T_1, T_2 Measurements and T_1, T_2 Calculations 33

3.3 Coupled Nuclear Relaxation 34

3.4 Chemical Exchange 37

Bibliography 42

4 NMR Relaxation by Dipole–Dipole and Quadrupole Interactions 43

4.1 Intramolecular Dipole–Dipole Relaxation: Homo- and Heteronuclear Dipolar Coupling and the Spectral Density Function 44

4.2 How to Reveal the Presence of the Dipolar Mechanism 48

4.2.1 NOE as a Test for Dipole–Dipole Nuclear Relaxation 48

4.2.2 Evaluations of the Dipolar Contributions from Selective and Nonselective T_1 Times 52

4.3 Intermolecular Dipole–Dipole Interactions 53
4.4 Electric Field Gradients at Quadrupolar Nuclei 53
4.5 Nuclear Quadrupole Coupling Constant as Measure of the Electric Field Gradient 54
4.6 Quadrupole Relaxation 56
Bibliography 57

5 Relaxation by Chemical Shift Anisotropy, Spin–Rotation Relaxation, Scalar Relaxation of the Second Kind and Cross-mechanisms 59
5.1 Relaxation by Chemical Shift Anisotropy 59
5.2 Spin–Rotation Relaxation 63
5.3 Interference Mechanisms of Nuclear Relaxation 64
5.4 Scalar Relaxation of the Second Kind 65
Bibliography 67

6 Nuclear Relaxation in Molecular Systems with Anisotropic Motions 69
6.1 Spin–Lattice Nuclear Relaxation in Ellipsoidal Molecules: Temperature Dependences of T_1 Times 70
6.2 How to Reveal Anisotropic Molecular Motions in Solution 74

6.3 Nuclear Relaxation in the Presence of Correlation Time Distributions 76

Bibliography 80

7 ^{1}H T_1 Relaxation Diagnostics in Solution 81

7.1 Revealing Weak Intermolecular Interactions by T_1 Time Measurements in Solution 82

7.2 T_1 Studies of Exchange in Simple Molecular Systems 87

7.3 Structural ^{1}H T_1 Criterion 89

7.4 Partially Relaxed NMR Spectra 92

Bibliography 94

8 Internuclear Distances from ^{1}H T_1 Relaxation Measurements in Solution 97

8.1 X—H Distances: Metal–Hydride Bond Lengths 98

8.1.1 How to Determine Metal–Hydride Bond Lengths by Standard ^{1}H T_1 Measurements 101

8.1.2 Metal–Hydride Bond Lengths by ^{1}H T_{1sel} and ^{1}H $T_{1\,min}$ Measurements 104

8.2 Proton–Proton Distances by Standard ^{1}H T_1 Measurements 108

8.3 H—H Distances by T_{1sel}/T_{1bis} Measurements 111

8.4 H···H Distances in Intermediates 115

8.5 Analyzing the Errors in ^1H T_1 Determinations of Internuclear Distances 119

Bibliography 120

9 Deuterium Quadrupole Coupling Constants from ^2H T_1 Relaxation Measurements in Solution 123

9.1 How to Determine DQCC Values 123

9.2 DQCC Values from ^2H T_1 Measurements in Solution (Fast Motion Regime) 126

9.3 DQCC Values via ^2H $T_{1\,min}$ Measurements in Solution 130

9.4 Errors in DQCC Determinations 132

Bibliography 136

10 Spin – Lattice ^1H and ^2H Relaxation in Mobile Groups 139

10.1 ^1H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Vibrations and Librations 141

10.2 ^1H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Rotational Diffusion 142

10.3 The Spectral Density Function for High-amplitude Librations 145

10.4 90° Jumps in a Four-fold Potential 146

10.5 Deuterium Spin – Lattice NMR Relaxation in Mobile Molecular Fragments 148

Bibliography 154

11 Relaxation of Nuclei Other Than ^{1}H and ^{2}H and Specific Relaxation Experiments 155

11.1 Chemical Shift Anisotropies and Nuclear Quadrupole Coupling Constants from T_1 Times of Heavy Nuclei in Solution 156

11.2 Multinuclear Relaxation Approaches to Complexation, Association and H-bonding 159

11.3 ^{23}Na Relaxation in Solutions of Complex Molecular Systems 162

11.4 Character of Molecular Motions from ^{17}O and ^{2}H T_1 Relaxation in Solution 165

11.5 Two-dimensional T_1 and $T_{1\rho}$ NMR Experiments 166

11.6 Chemical Exchange in Complex Molecular Systems from ^{15}N Relaxation in Solution 168

11.7 R_1/R_2 Method 170

11.8 Cross-correlation Relaxation Rates and Structures of Complex Molecular Systems in Solution 172

11.9 Variable-field Relaxation Experiments 174

Bibliography 176

12 Paramagnetic NMR Relaxation 179

12.1 Theoretical Basis of Paramagnetic Relaxation Enhancement 179

12.2 Paramagnetic Relaxation Rate Enhancements in the Presence of Chemical Exchange 185

12.3 Structural Applications of Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement 187

12.4 Kinetics of Ligand Exchange via Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement 191

12.5 Longitudinal Electron Relaxation Time at Paramagnetic Centers from Variable-high-field NMR Experiments 193

Bibliography 195

Concluding Remarks 197

Index 199

Preface

Nuclear magnetic resonance, discovered by Bloch and Purcell in 1946, is widely used as a powerful analytical method in different fields of modern science, medicine and industry. It is difficult to overestimate the role of NMR in fundamental and applied chemistry where practically each chemical study, from the simplest organic molecules to complex molecular systems such as proteins, leans upon the data obtained by NMR experiments, carried out on different nuclei. Moreover, modern NMR is an indispensable tool for the practicing chemist.

Historically, since the appearance of the first commercial NMR instruments, practical applications of NMR split up two different spheres: NMR spectroscopy and NMR relaxation. The first domain deals with NMR spectra which show the number of distinct nuclei in investigated samples. In other words, the spectra are directly connected with structures of compounds. This circumstance explains the popularity of NMR spectroscopy among chemists. The resulting data, collected by nuclear relaxation experiments are time dependent. For this reason, relaxation is related to the dynamics of investigated objects: rotational or translational motions in liquids and solids, phase transitions in the solid state, spin dynamics in the solid state and molecular mobility in liquid crystals. All these problems are within the ambit of molecular physics, the physics of solids and materials science.

Spin relaxation has attracted the attention of physicists from the early days of NMR, and the theory of the observed phenomena has been rapidly developed and applied, first of all in studies of solids. Nowadays, NMR relaxation plays an important role in biophysics where it helps to characterize motions in complex biological macromolecules such as proteins and nucleic acids. Thus, these studies throw light upon the biological activity of macromolecules and on the change of the activity upon binding with other molecules.

H. Günther and J. Kowalewski note that NMR relaxation studies are almost as old as the NMR method itself. Moreover spin relaxation has played a major

role in traditional NMR spectroscopy. Actually, as we will see below, long T_1 and short T_2 times make NMR spectroscopic experiments very difficult, sometimes impossible. H. Günther reminds us that the first attempt to demonstrate the NMR phenomenon for ^1H and ^7Li nuclei, performed by Gorter in 1936, was prevented by relaxation. The popularity of relaxation experiments among chemists is still not very high. Partly this could be explained by the interests of synthetic chemists, working on the design of new molecular systems and their structures. However, relaxation experiments can provide unique structural information, particularly in solutions where other structural approaches are unavailable.

The present book is not a scientific monograph, and does not claim to be a complete account. Its task is simple: to show in practice how relaxation experiments on protons, deuterons or other nuclei can be applied for qualitative structural diagnostics in solutions, quantitative structural determinations, recognitions of weak intermolecular interactions and studies of molecular mobility. Focusing on methodical aspects and discussing the possible sources of errors in relaxation time determinations and their interpretations, we consciously avoid the complex quantum mechanical descriptions. We use macroscopic equations, which are converted into simple forms, convenient for applications. Thus, the reader does not need any special knowledge of physics and NMR. In addition the first chapters of the book give the theoretical basics of nuclear relaxation and explain how and why nuclei relax. Finally, we believe that the small size of the book and its simplicity will stimulate further learning about nuclear relaxation and wide applications of the NMR relaxation technique in chemistry.

Vladimir I. Bakhmutov
Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, USA

1 How and Why Nuclei Relax

1.1 Nucleus in an External Magnetic Field 4
1.2 Spin–Lattice and Spin–Spin Nuclear Relaxation 7
1.2.1 Macroscopic Magnetization: Relaxation Times T_1 and T_2 8
1.3 Molecular Motions as the Reason for Nuclear Relaxation 11
1.3.1 Correlation Times and Activation Energies of Molecular Motions 13
1.3.2 Isotropic and Anisotropic Molecular Motions 15
Bibliography 18

In spite of the constant technical improvements to NMR spectrometers and developments in NMR experiments [1–4], their physical meaning may be defined as an excitation of nuclei, placed in an external magnetic field, by radiofrequency irradiation, followed by registration of absorbed energy as NMR signals. The signals form NMR spectra that are recorded as plots of the line intensity versus frequency. Dispositions of resonance lines in the spectra, characterized by chemical shifts (ppm), and their splitting due to spin–spin coupling, measured in Hz (Figure 1.1), depend on the electronic environments of nuclei. Integral intensities of the signals are proportional to the number of resonating nuclei. That is why NMR spectra are directly related to molecular structures.

We illustrate a scheme of the simplest NMR experiment, resulting in a so-called one-dimensional (1D) NMR spectrum. As seen from Figure 1.2, the experiment consists of several time sections: (i) an initial time delay RD (the so-called relaxation delay); (ii) a radiofrequency pulse (RFP) exciting nuclei; and (iii) collection of NMR data as free induction decays (FID) during the acquisition time (AT). Sections (i)–(iii) can be repeated in order to accumulate the NMR data if necessary. The collected NMR data are *time dependent* and therefore they can be expressed as a function of time $f(t)$. In contrast, NMR spectra represent the *frequency-dependent* data $F(\nu)$. Thus, NMR decays

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

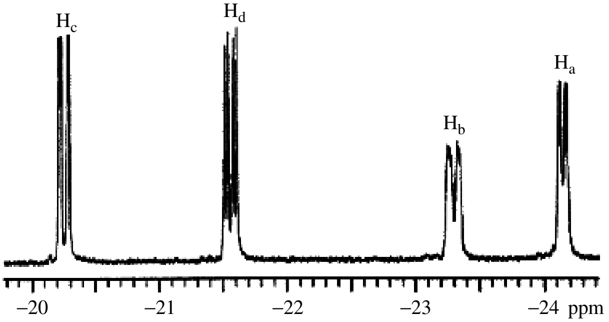


Figure 1.1 Hydride region of the ^{1}H NMR spectrum of a C_6D_6 solution of the complex $[Ir_2(\mu\text{-}Ha)(\mu\text{-}Pz)_2(Hb)(Hc)(Hd)(NCCH_3)(PPr^i{}_3)_2]$ containing one bridging and three terminal hydride ligands. (Reproduced with permission from E. Sola *et al.* *Orgamometallics* 1998; **17**: 693. © 1998 American Chemical Society)

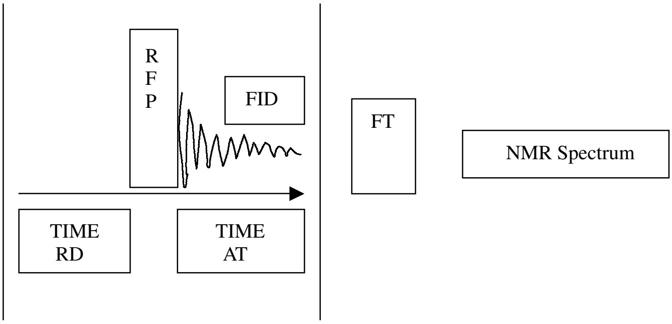


Figure 1.2 Schematic presentation of the simplest 1D NMR experiment where typical durations of RFP, RD and AT are of ~5–10 μs, 1–4 s, and 1–3 s, respectively

require the mathematical procedure of Fourier transformation (FT) [2, 3]:

$$F(\nu) = \int f(t)\exp(-i2\pi\nu t)\,dt \qquad (1.1)$$

$$f(t) = \int F(\nu)\exp(+i2\pi\nu t)\,d\nu$$

converting the frequency domain into the time domain and vice versa.

Any two-dimensional (2D) NMR experiment [2, 3] adds a second frequency axis. One of the simplest 2D NMR experiments, named ^{1}H–^{1}H COSY, is shown in Figure 1.3. Here, after the action of the first pulse, a nuclear system develops by proton–proton spin–spin coupling during time t_1. Then, the first set of time-dependent data $f(t_2)$ is collected during time t_2 after the action of the second radiofrequency pulse. The second set of time-dependent data $f(t_1)$ can be collected if t_1 is variable. Finally, double Fourier transformation with respect to t_1 and t_2 creates two frequency domains. The resulting 2D NMR

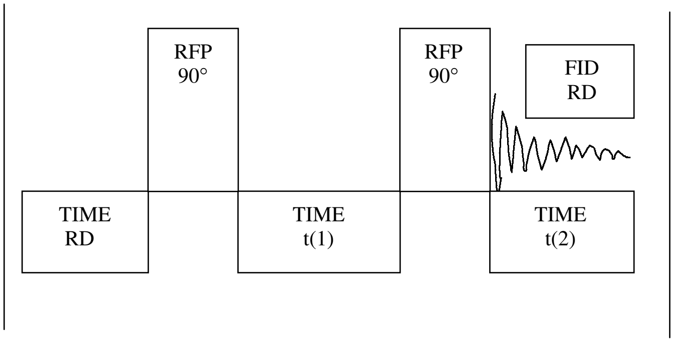


Figure 1.3 Pulse sequence for the 2D homonuclear proton–proton correlation (COSY) NMR experiment. The second pulse can be 90° or 45°

spectrum is a square plot where the diagonal shows the 1D ^{1}H NMR spectrum and cross peaks appear, due to scalar spin–spin coupling. Additionally, the coordinate 'intensity' in such a spectrum is located perpendicular to the plane formed by the frequency coordinates. The examples of ^{1}H 2D NMR spectra, ^{1}H–^{1}H COSY and ^{1}H–^{1}H NOESY, are shown in Figure 1.4.

In the context of this book, we are not concerned with traditional NMR spectra and their interpretations on the basis of numerous spectrum–structure relations. These aspects are well treated, for example, in the book by

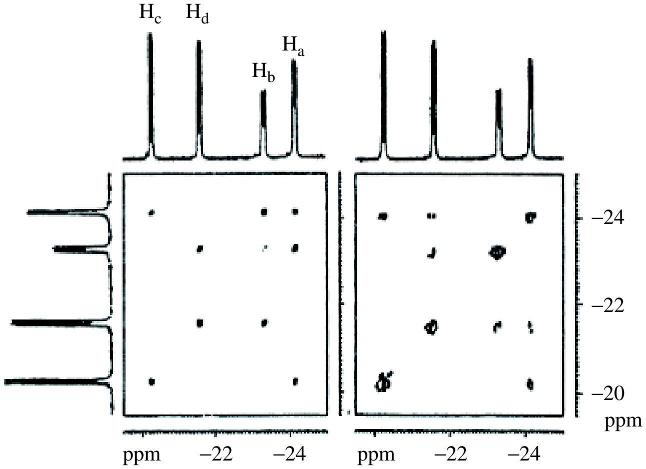


Figure 1.4 Hydride region of the ^{1}H COSY (left) and NOESY (right) NMR spectrum of a C_6D_6 solution of the complex [$Ir_2(\mu$-Ha)(μ-Pz)$_2$(Hb)(Hc)(Hd)($NCCH_3$)($PPr^i_3)_2$] containing one bridging and three terminal hydride ligands. (Reproduced with permission from E. Sola *et al. Orgamometallics* 1998; **17**: 693. © 1998 American Chemical Society)

Harris [5]. We will be interested in time-dependent data, which are governed by nuclear relaxation. However it should be emphasized that, even in traditional NMR experiments, nuclear relaxation plays a major role. In fact, as it follows from Figures 1.2 and 1.3, the registration of NMR signals is impossible if relaxation times are infinitely large. To understand this statement better, we start from the theoretical basics of the NMR phenomenon.

1.1 Nucleus in an External Magnetic Field

Quantum mechanical formalism [1] is the best way to explain clearly the behavior of nuclei in a strong external magnetic field. According to this formalism, any nucleus is magnetically active if it posses a nonzero *angular moment* P, which is responsible for the appearance of the *nuclear magnetic moment* μ:

$$\mu = \gamma P \tag{1.2}$$

capable of interaction with the external magnetic field. Coefficient γ in Equation (1.2), the nuclear magnetogyric ratio, is one of the fundamental magnetic constants of nuclei, dependent on their nature (Table 1.1). As we show below, the γ values dictate frequencies for observation of NMR. Sensitivity in NMR experiments also depends on the γ values. Comparison of the magnetic properties and natural abundance of isotopes in Table 1.1 shows that ^{1}H and ^{19}F nuclei are most convenient for chemical investigations by the NMR method.

Table 1.1 NMR properties of some nuclei [5]

Nucleus	Spin I	Natural abundance (%)	NMR frequency, ν_0 (MHz) at $B_0 = 2.3488$ T	γ (10^7 rad T^{-1} s^{-1})	Sensitivity relative to ^{1}H
^{1}H	1/2	99.98	100	26.752	1.000
^{2}H	1	0.016	15.35	4.107	1.45×10^{-6}
^{11}B	3/2	80.42	32.08	8.584	0.133
^{13}C	1/2	1.108	25.14	6.728	1.76×10^{-4}
^{14}N	1	99.63	7.22	1.934	1.00×10^{-3}
^{19}F	1/2	100	94.08	25.18	0.834
^{31}P	1/2	100	40.48	10.84	0.065
^{17}O	5/2	0.037	13.557	−3.628	1.08×10^{-5}
^{93}Nb	9/2	100	24.549	6.567	0.487
^{117}Sn	1/2	7.61	35.63	−9.578	3.49×10^{-3}
^{119}Sn	1/2	8.58	37.29	−10.02	4.51×10^{-3}
^{199}Hg	1/2	16.84	17.91	4.815	9.82×10^{-4}
^{205}Tl	1/2	70.5	57.63	15.589	0.140

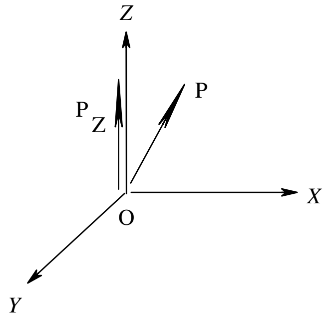


Figure 1.5 Projection of the nuclear angular moment P on the Z-axis. The external magnetic field is usually applied along this direction

The magnitudes of the P and the μ are *quantized*. In other words, projections of the angular nuclear moment P_Z on the Z-axis (Figure 1.5) can be written as:

$$P_Z = \hbar\, m_I \qquad (1.3)$$
$$\hbar = h/2\pi$$

where h is Planck's constant ($h/2\pi = 1.05457266 \times 10^{-34}$ J s) and m_I is the magnetic quantum number. The value of m_I depends on the nuclear spin I, and takes values from I to $-I$:

$$I, I-1, I-2 \ldots -I \qquad (1.4)$$

According to the quantum mechanical formalism, I is a multiple of 1/2. Then, for example, at $I = 1/2$ the angular and magnetic moments can be expressed by:

$$\begin{aligned} P_Z &= \pm(1/2)\hbar \\ \mu_Z &= \pm(1/2)\gamma\hbar \end{aligned} \qquad (1.5)$$

Hence, the μ_Z (or P_Z) projections, imagined as the vectors, can take only two 'permitted' spatial orientations: *parallel* or *antiparallel* with respect to the Z-axis. In the absence of an external magnetic field B_0, both orientations are energetically equivalent and thus nuclei occupy a single energy level. The situation changes when a strong magnetic field is applied along the Z-axis and the orientations become nonequivalent. Thus the initial energy level undergoes so-called Zeeman splitting (Figure 1.6). The apparent energy difference ΔE is proportional to the μ_Z magnitude and the strength of the applied magnetic field B_0:

$$\Delta E = 2\, \mu_Z B_0 \qquad (1.6)$$

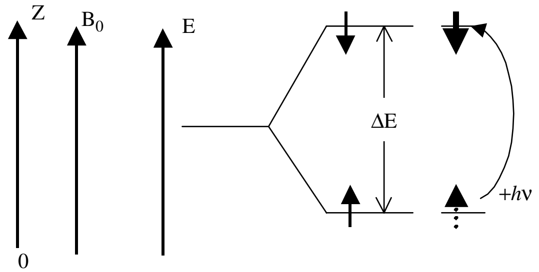


Figure 1.6 Zeeman energy levels in the external magnetic field B_0 for nuclear spin $I = 1/2$

According to the Bohr rules, a minimal energy difference is formulated as *one quantum*, $\Delta E = h\nu$, and then one can write:

$$\begin{aligned} h\nu_0 &= 2\,\mu_Z B_0 = \gamma\hbar B_0 \\ \nu_0 &= \gamma B_0 \end{aligned} \tag{1.7}$$

These fundamental equations formulate the resonance conditions: a nucleus with the magnetogyric ratio γ and spin of ½, placed into an external magnetic field B_0, undergoes a single-quantum transition (the m_I number changes from $-½$ to $+½$) between the Zeeman energy levels from a low energy to a high energy when it is irradiated with frequency ν_0. As can be seen, the Larmor frequency ν_0, is dependent on the nature of the nuclei (see the γ) and the strength of the applied magnetic field B_0. It is obvious that the above nuclear transition is accompanied by an energy absorption ΔE, registered as an NMR signal.

A macroscopic sample, placed in the external magnetic field, represents an ensemble of nuclei. These nuclei populate the Zeeman energy levels proportionally to the factor:

$$\exp(-\Delta E/kT) \tag{1.8}$$

where T is the temperature and k is the Boltzmann constant (1.380658×10^{-23} J/K). For this reason, the level with a lower energy in Figure 1.7 will be more populated, thus creating the conditions for observation of NMR.

To show the behavior of nuclei with spin numbers larger than ½, consider the Zeeman splitting for nuclei ^{2}H or ^{14}N ($I = 1$). According to the formalism, these nuclei, placed in the magnetic field, give three energy levels, corresponding to the μ_Z values $+\gamma\hbar(1)$, 0 and $-\gamma\hbar(1)$. It is obvious that the levels are energetically equidistant. In addition, the double-quantum nuclear transitions (when the m_I value changes from $+1$ to -1) are forbidden. Thus, in spite of the presence of three energy levels, identical nuclei give a single resonance line in the NMR spectrum.

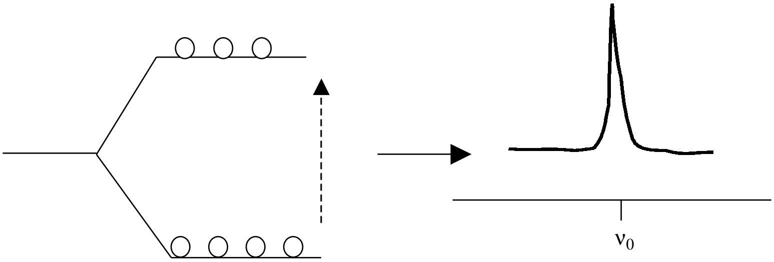


Figure 1.7 Difference in populations of the Zeeman energy levels leading to observation of a NMR signal at irradiation of a sample

1.2 Spin–Lattice and Spin–Spin Nuclear Relaxation

The fundamental equations (1.7) have a thermodynamic sense and show that a nuclear system can be excited by radiofrequency irradiation to absorb the energy. If a new excited state of nuclei is not isolated and capable of an energy exchange with the environment, the initial equilibrium state can be recovered. There are two principally different relaxation mechanisms. The first one corresponds to the energetic exchange between excited nuclear *spins* and the *lattice*. The latter can be formulated as a continuum of nuclear magnetic moments (spins) of any sort, which surround the nuclear spins detected in NMR experiments. In chemical language, the spins, populating the lattice, can be physically located in the same molecule or neighboring molecules and solvent molecules. By definition, spin–lattice nuclear relaxation reduces the total energy of the excited nuclear system, leading to recovery of the equilibrium state. In contrast, the second relaxation channel has rather an entropy character: two *identical* spins with different orientations with respect to the external magnetic field undergo motions 'flip–flop' as shown in Figure 1.8. It is obvious that the total energy of the nuclear system remains

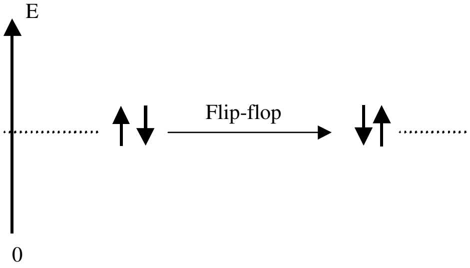


Figure 1.8 Flip–flop spin motions causing nuclear spin–spin relaxation

unchanged. Nevertheless, under these conditions, lifetimes of the excited spins decrease and thus, the nuclear system relaxes.

1.2.1 Macroscopic Magnetization: Relaxation Times T_1 and T_2

The spin–lattice and spin–spin relaxation mechanisms can be clearly imagined in terms of macroscopic magnetization. The latter appears in the sample when it is placed in the external magnetic field. In the equilibrium state, the macroscopic magnetization vector, $M^0{}_Z$, is lying along the direction of the applied magnetic field, the Z-direction in the coordinate system of Figure 1.9. In this state, the $M^0{}_X$ and $M^0{}_Y$ component of the magnetization vector are equal to zero. Note that the creation of the macroscopic magnetization is directly related to the behavior of nuclear dipoles placed in the external magnetic field. The nuclear dipoles with $m_I = +1/2$ and $-1/2$ (Figure 1.10)

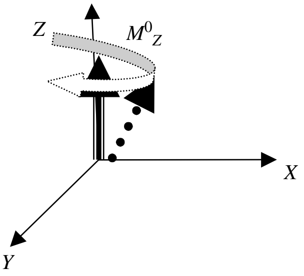


Figure 1.9 Macroscopic magnetization vector before and after action of a radiofrequency pulse. After the excitation, the macroscopic magnetization vector M_Z deviates from the Z-axis and precesses with the Larmor frequency

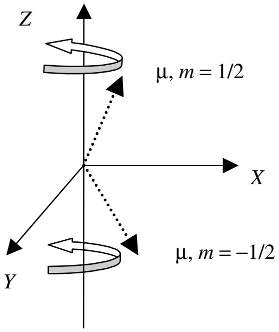


Figure 1.10 Precession of nuclear magnetic moments around the Z-axis. The external magnetic field is applied along this direction

precess around the Z-direction with the Larmor frequency. Since their orientations with respect to B_0 are energetically different and the orientation, corresponding to $m_I = +1/2$, is preferable, the dipoles are summarized to give finally the macroscopic magnetization vector along the Z-axis.

Irradiating the sample at the Larmor frequency ν_0 leads to reorientation of the $M^0{}_Z$ vector and its $M^0{}_Z$ projection reduces to M_Z (Figure 1.9). Under these conditions, the nuclear system is excited, the M_Z vector precesses around the Z-direction and the instantaneous M_X and M_Y components are nonzero. Bloch has described the relaxation of the excited nuclear system in terms of the magnetization vector located in a coordinate system, rotating at the frequency ν_0. In this coordinate system, the M_Z vector behaves according to the equation:

$$\mathrm{d}M_Z/\mathrm{d}t = -(M_Z - M_Z{}^0)/T_1 \tag{1.9}$$

and thus nuclear spin–lattice relaxation can be formulated as recovery of the *Z-(longitudinal)* component of the nuclear magnetization vector with time constant T_1. By analogy, spin–spin relaxation corresponds to the Y- and X- (*transverse*) components reducing to zero with time constant T_2:

$$\begin{aligned}\mathrm{d}M_Y/\mathrm{d}t &= -M_Y/T_2\\ \mathrm{d}M_X/\mathrm{d}t &= -M_X/T_2\end{aligned} \tag{1.10}$$

It is obvious that phenomenologically the T_1 and T_2 times characterize two different processes and therefore, in the common case, $T_1 \neq T_2$. In fact, $T_1 > T_2$ in solids where molecular motions are strongly restricted. In contrast, in solutions and liquids with fast molecular motions these times are usually very similar.

Bloch's description of nuclear relaxation provides an analytical means to deduce the shape of NMR signals as a narrow bell-shaped curve with a maximum at frequency ν_0 (Figure 1.11). It must be emphasized that this, so-called, Lorenz shape is typical of liquids and solutions, but not solids. When the external magnetic field has an ideal homogeneity, linewidths, $\Delta\nu$, measured in Hz, are directly controlled by T_1 and T_2 relaxation times according to:

$$\Delta\nu = 1/\pi\ T_{1,2} \tag{1.11}$$

However, in practice, the external magnetic field is not ideal and then the width of NMR signals depends on the so-called effective relaxation time $T^*{}_2$:

$$1/T^*{}_2 = (\gamma\Delta B_0/2) + 1/T_2 \tag{1.12}$$

It is seen that $T_2{}^* \rightarrow T_2$ when nonhomogeneity of the external magnetic field ΔB_0 is minimal. This situation, reached by standard adjustments of shimming coils in NMR spectrometers, leads to narrowing of the observed resonance lines and increase of their peak intensities. The latter, as we will

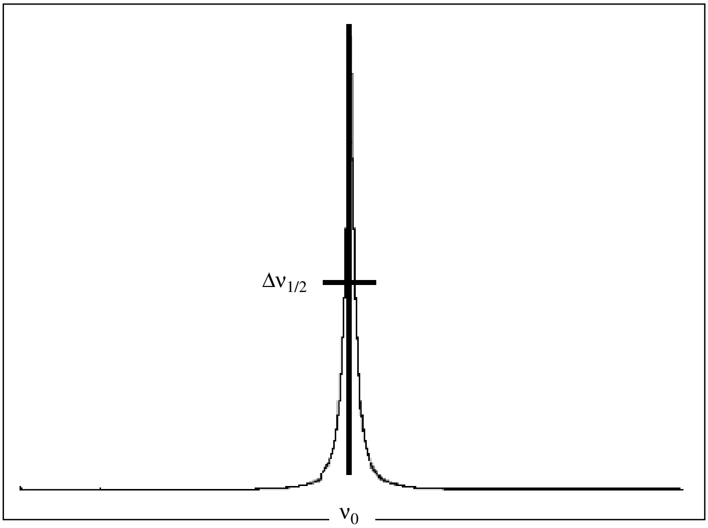


Figure 1.11 The Lorenz shape of an NMR signal, which can analytically deduced for liquids on the base of the Bloch equations

see below, is very important in NMR relaxation measurements. Note that in the case of diamagnetic solutions and non-quadrupolar nuclei the standard shimming adjustments usually give linewidths less than 0.3 Hz.

According to relationships (1.11) and (1.12), shortening relaxation T_1, T_2 times results in natural broadenings of NMR signals. These effects are particularly strong for nuclei with spins $I \geqslant 1$. As we will see below, such nuclei relax by the mechanism of quadrupolar interactions and T_1, T_2 times are actually short. To show practically the variations in the T_1 times and the expected line widths, consider the data in Table 1.2. For example, ^{1}H and ^{31}P nuclei (I = ½) of compound $(c\text{-}CH_2O)_2P(BH_3)N(CH_3)_2$ (Figure 1.12) relax in solutions with the quite long T_1 times of 3.8 and 9.6 s, respectively.

Table 1.2 T_1 times of nuclear relaxation, measured in solutions of some compounds, and line widths $\Delta\nu$ expected in NMR spectra

Nucleus	Spin	Compound	T_1 (s)	$\Delta\nu$ (Hz)
^{2}H	1	CF_3COOD	0.015	21
^{11}B	3/2	$(c\text{-}CH_2O)_2P(BH_3)N(CH_3)_2$	0.021	15
^{1}H	1/2	$(c\text{-}CH_2O)_2P(BH_3)N(CH_3)_2$	3.8	0.08
^{31}P	1/2	$(c\text{-}CH_2O)_2P(BH_3)N(CH_3)_2$	9.6	0.03
^{14}N	1	Pyridine	0.0016	200
^{15}N	1/2	Pyridine	85	0.004
^{93}Nb	9/2	$CpNbH_3$	0.00002	16000

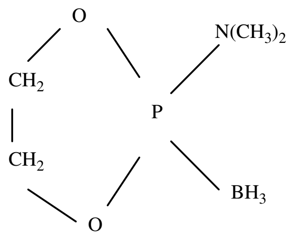


Figure 1.12 Dimethylaminephospholane, investigated by the ^{1}H, ^{11}B and ^{31}P NMR relaxation in an O_2-free benzene-d_6 solution (see Table 1.2)

In accordance with Equation (1.11), the lines in the ^{1}H and ^{31}P NMR spectra of this compound are narrow. In contrast, ^{11}B nuclei with $I = 3/2$ in the same compound relax much faster (^{11}B $T_1 = 21$ ms). As result, an expected line width in the ^{11}B NMR spectrum will be more than 15 Hz. It is obvious that such natural broadenings significantly exceed the effects that could be caused by nonhomogeneity of the external magnetic field. ^{15}N ($I = 1/2$) and ^{14}N ($I = 1$) isotopes in pyridine molecules (T_1 (^{15}N) and T_1 (^{14}N) times are measured as 85 and 0.0016 s, respectively) demonstrate the strongly greater effects. Finally, detection of NMR signals can become problematic or even impossible when relaxation times are extremely short. For example, an expected width of the ^{93}Nb NMR signal in compound $CpNbH_3$ is as large as 16 kHz. In such cases, it is difficult to distinguish resonance signals from baselines in NMR spectra.

1.3 Molecular Motions as the Reason for Nuclear Relaxation

Nuclear spin–lattice relaxation, as a physical phenomenon, is an energetic exchange between excited nuclear spins and their environment. The M_Z component of the macroscopic magnetization vector, turned from its equilibrium orientation (Figure 1.9), precesses around the Z-direction and thus the energetic exchange between the excited spins and lattice will be possible in principle if the lattice creates magnetic fields, *fluctuating* at frequencies close to the Larmor resonance frequency ν_0 [1]. Nuclear magnetic moments, forming the lattice, are physically located in molecules. In turn, the molecules undergo thermal motions, which lead to the appearance of the fluctuating fields responsible for thermal nuclear relaxation.

Figure 1.13 explains schematically how molecular motions can create such fluctuating fields. Magnetic dipoles of the A and B nuclei, located, for example, in the same molecule, are oriented along the direction of the applied external magnetic field B_0. These dipoles can interact and the strength of the

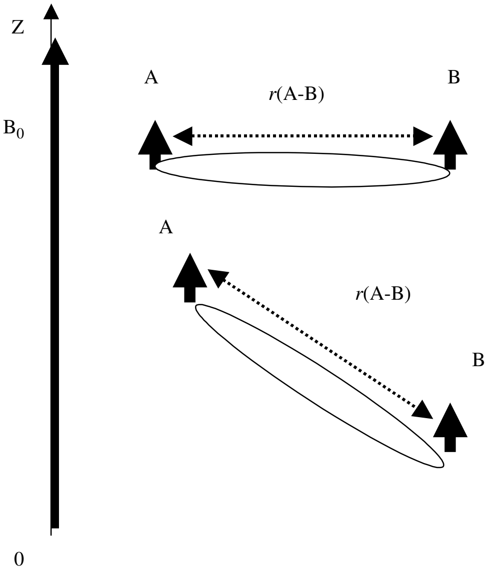


Figure 1.13 Schematic presentation of molecular reorientation on dipolar coupling between spins of A and B nuclei located in a molecule placed in the external magnetic field B_0. The molecular motion leads to a change in the orientation of the dipolar vector with respect to the direction of the external magnetic field

dipole–dipole A–B coupling depends on the internuclear distance, r(A–B), and spatial orientation of the dipolar vector, r(A–B), with respect to the Z-axis. Then, strength of a magnetic field, created by the A nuclear magnetic dipole at the location of the B nucleus also depends on the internuclear distance and the r(A–B) orientation. It is obvious now that if a molecular motion, shown in Figure 1.13, leads to reorientation of the r(A–B) dipolar vector, then the magnetic field on the B nucleus also changes. On the other hand, it easy to see that any molecular motion, for example, a free rotation around the axis, lying along the r(A–B) vector, does not change its spatial orientation and hence it has no influence on nuclear relaxation. Figure 1.14

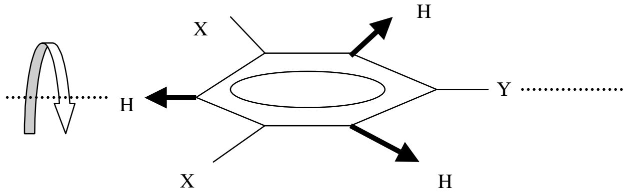


Figure 1.14 Molecular motions of trisubstituted aromatic molecules, having a preferable rotational axis, located along the H–Y vector

illustrates this situation in an aromatic molecule having a preferred rotational axis. It is seen that the rotation leads to reorientation of C–H bonds in *ortho*-positions of the aromatic ring while the direction of the C–H bond in the *para*-position does not change. For this reason, T_1 times of carbons, relaxing by the dipole–dipole carbon–proton mechanism and lying along the rotation axis, are usually remarkably longer.

Finally again it must be emphasized that molecular motions affect nuclear relaxation more when the frequencies of motions are close to the Larmor resonance frequency ν_0. That is why relaxation times in solids are usually significantly longer than those in liquids and solutions.

1.3.1 Correlation Times and Activation Energies of Molecular Motions

Molecules in liquids and solutions undergo fast thermal motions such as rotational reorientations, translational motions or their combinations. Additionally, various intramolecular motions (rotations around single chemical bonds and segmental motions in polymeric molecules etc.) can significantly contribute to nuclear relaxation. Quantitatively the molecular motions are characterized by the correlation times τ_C and the activation energies ΔE_a. The magnitude of τ_C can be formulated as the time necessary for a molecule to be reoriented (a tumbling time). It is obvious that any molecular reorientation, even in solutions, requires structural changes in the immediate environment. That is why the moving molecule should overcome an energy barrier. Then, by analogy with chemical kinetics, one can write:

$$\tau_C = \tau_0 \exp(E_a/RT) \tag{1.13}$$

where E_a is the activation energy of molecular motions and τ_0 is the correlation time constant. Again, by analogy with chemical kinetics, the magnitude of τ_0^{-1} can be defined as a frequency of attempts to overcome the energy barrier and therefore $\tau_0 \sim 10^{-13}$–10^{-14} s. It is clear that a larger correlation time corresponds to a slower motion. Thus, on cooling, molecular reorientations slow down according to an exponential law. However, a more correct definition of the τ_C is connected with the, so-called autocorrelation function in the theory of nuclear relaxation where the τ_C is an average time for the molecule to progresses through one radian.

The Stokes–Einstein–Debye theory of the liquid state shows that the molecular motion correlation times depend on sizes (or volumes) of molecules and bulk viscosity of solvents η. In the case of rotational reorientations of spherical molecules (which behave like totally rigid bodies), the correlation time τ_C is written as:

$$\tau_C = 4\pi a^3 \eta / 3kT \tag{1.14}$$

where a is the molecular radius. This relationship explains why the correlation times increase in solutions on going from small organic molecules

($\tau_C \leqslant 10^{-11}$ s) to polymeric systems ($\tau_C \geqslant 10^{-9}$ s). In practice, the rotational correlation time is given by:

$$\tau_C = (4\pi a^3 \eta / 3kT)\phi C + \tau_0 \tag{1.15}$$

where ϕ is a shape parameter (1 for a sphere), τ_0 is the inertia contribution to the overall rerientational time. Usually in liquids, this term is ignored. C is the, so-called, slip coefficient, which can be calculated via several theories and measures the hindrance to rotation experienced by a molecule in a dense liquid [6].

Abragam [1] gives the best illustration of strong effects, caused by the viscosity of samples (Table 1.3). As we will demonstrate below, the proton T_1 relaxation time, determined at room temperature, is a measure of the correlation time τ_C because $1/T_1$ is proportional to τ_C. It follows from Table 1.3 that, increasing the viscosity leads to the shortening of ^{1}H T_1 times and hence to an increase of molecular motion correlation times. Finally, sometimes rotational diffusion constants D are used for characterization of molecular motions instead of correlation times. Equation (1.16) gives the relation between these.

$$D = 1/6\,\tau_C \tag{1.16}$$

In solutions, rotational molecular reorientations play a major role. Activation energies of such motions in the case of non-aggregated molecules usually take values between 0.8 and 5 kcal/mol. Table 1.4 illustrates E_a values typical of middle-sized transition metal complexes. Comparison of the E_a values in toluene and CD_2Cl_2 for molecules $W(H_2)(CO)_3(PPri_3)_2$ or $OsH(H_2)(Cl)(CO)(PPri_3)_2$ demonstrates the influence of solvent viscosities. As can be seen, the more viscous medium (toluene) corresponds to a higher E_a value. The same effect is observed in $CDCl_3$ and toluene solutions of compound $(\mu\text{-H})_2Os_3(CO)_{10}$. In accordance with Equation (1.14), activation energies for compounds with similar molecular volumes (for example, $OsH(H_2)(Cl)(CO)(PPr^i_3)_2$ and $OsH(O_2)(Cl)(CO)(PPr^i_3)_2$ or $[FeH(H_2)(dppe)_2]$ BF_4 and $[RuH(H_2)(dppe)_2]$ BF_4) are practically identical. Finally activation energies are maximal in the case of binuclear systems such as Cp_2TlH_2H-$W(CO)_5$ and $(MeCp)\{MeCp\text{-}PPh_2Cr(CO)_4\}W(\mu\text{-H})H$.

Table 1.3 Proton spin–lattice relaxation times measured in different liquids [1]

Liquid	**η (cP)**	**T_1 (s)**
Petroleum ether	0.48	3.5
Ligroin	0.79	1.7
Kerosene	1.55	0.7
Heavy machine oil	260	0.013
Mineral oil	240	0.007

Table 1.4 Activation energies of molecular reorientations of transition metal hydride complexes, determined from variable-temperature ^{1}H NMR relaxation data in solution [7]

Compound	E_a (kcal/mol)	Solvent
$OsH_4(PTol_3)_3$	2.53	CD_2Cl_2
$OsH(\mathbf{H_2})(Cl)(CO)(PPr^i{}_3)_2$	2.6	CD_2Cl_2
$OsH(\mathbf{H_2})(Cl)(CO)(PPr^i{}_3)_2$	3.8	Toluene-D_8
$Os\mathbf{H}(H_2)(Cl)(CO)(PPr^i{}_3)_2$	3.2	Toluene-D_8
$Os\mathbf{H}(O_2)(Cl)(CO)(PPr^i{}_3)_2$	3.3	Toluene-D_8
$[FeH(H_2)(dppe)_2]\ BF_4$	2.6	Acetone-D_6
$[RuH(H_2)(dppe)_2]\ BF_4$	2.5	Acetone-D_6
$[OsH(H_2)(depe)_2]\ BPh_4$	2.9	Acetone-D_6
$HMn(CO)_5$	2.52	TDF
$HMn(CO)_3)(PEt_3)_2$	2.8	CD_2Cl_2
$W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$	2.6	CD_2Cl_2
$W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$	3.8	Toluene-D_8
$Cp_2TlH_2H\text{-}W(CO)_5$	4.0	Toluene-D_8
$Re_2(\mu H_2)(CO)_8$	3.1	Toluene-D_8
$(MeCp)\{MeCp\text{-}PPh_2Cr(CO)_4\}W(\mu\text{-}H)H$	4.2	Toluene-D_8
$(\mu\text{-}H)_2Os_3(CO)_{10}$	2.2	$CDCl_3$
$(\mu\text{-}H)_2Os_3(CO)_{10}$	3.4	Toluene-D_8
$H(\mu\text{-}H)Os_3(CO)_{11}$	4.4	Toluene-D_8

Commonly, molecular motions in solids are much slower than in solutions. In the temperature region between −150° and +250°C their correlation times take values of 10^{-4}–10^{-6} s and activation energies reach 15–20 kcal/mol and more. Exceptions are small molecules, which can undergo fast motions, even in the solid state. For example, in the high-temperature tetragonal phase (above 225 K) solid BD_3ND_3 shows reorientations with the E_a values of 1.4 kcal/mol ($\tau_0 = 1.1 \times 10^{-13}$ s) and 1.7 kcal/mol ($\tau_0 = 4.4 \times 10^{-14}$ s) for BD_3 and ND_3 groups, respectively. In the low-temperature orthorhombic phase, these motions require higher energies: $E_a = 3.2$ and 6.2 kcal/mol [8].

1.3.2 Isotropic and Anisotropic Molecular Motions

A molecular motion is *isotropic* when a *single* value of the correlation time τ_C at a given temperature (and a *single* value of the activation energy E_a, respectively) describe this motion. For geometric reasons, the fully symmetric rigid spherical molecules (Figure 1.15) undergo isotropic rotational reorientations in dilute solutions. Note however that the ideal spherical molecules are rather rare. Nevertheless motions of various symmetric molecules, such as, the octahedral complexes $Re(CO)_6$ or $Mn(CO)_6$ can be satisfactorily described as isotropic.

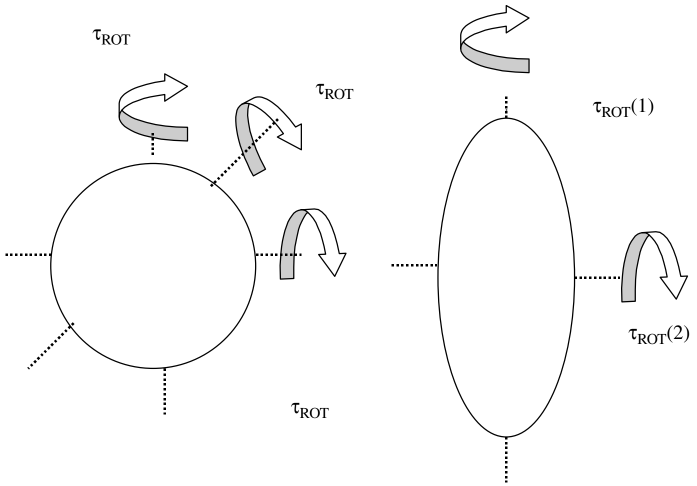


Figure 1.15 Isotropic rotational reorientations of the ideal spherical molecule (left) and anisotropic rotational motions of a molecule having a symmetrically-ellipsoidal shape (right)

By definition, a symmetric ellipsoid, shown in Figure 1.15, has two directions of spatial extension. For this reason, such a molecule has two different moments of inertia and thus rotational reorientations will be characterized by two correlation times, $\tau_C(1)$, $\tau_C(2)$, and two activation energy values. This simplest case of an *anisotropic* molecular motion often occurs in chemistry. However, in most cases, motions are more complicated, particularly for polymeric (and biological) molecules or bulky inorganic aggregates. Table 1.5 lists the effective motional correlation times, obtained for protonated carbons in the molecule, depicted in Figure 1.17, from the ^{13}C T_1

Table 1.5 ^{13}C T_1 times of protonated carbons in piroxicam (see Figure 1.17) and the effective molecular motion correlation times in DMSO-d_6 (295 K) [10]

Carbon	T_1 (s)	τ_C (s)
14	0.476	9.1×10^{-11}
12	0.476	9.1×10^{-11}
4	0.312	1.42×10^{-10}
3	0.25	1.8×10^{-10}
5	0.385	1.14×10^{-10}
2	0.385	1.14×10^{-10}
13	0.196	2.40×10^{-10}
11	0.500	8.70×10^{-10}

measurements in DMSO-d_6 solutions [10]. In spite of the fact that each carbon is attached to one proton, all the carbons show different relaxation times and correlation times. The data reveal a complex character of molecular motions where, beside the molecular tumbling, there are internal rotations with a preferred axis (Figure 1.17). Even the simplest organic molecules can undergo anisotropic motions. For example, molecular motions of toluene in net liquid are composed of reorientations around the axes *ZZ*, *YY* and *XX* (Figure 1.16). Table 1.6 lists the correlation times of these motions and their activation energies. As we will see below, times of nuclear relaxation depend strongly on rates and the character of molecular motions. The latter plays a very important role when the relaxation times are interpreted quantitatively.

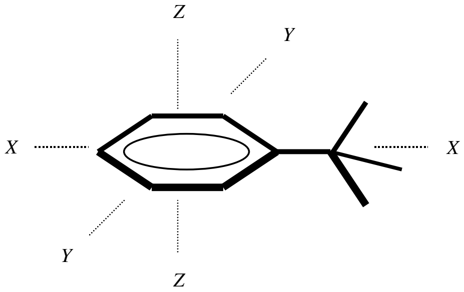


Figure 1.16 Molecular rotational reorientations of toluene in neat liquid

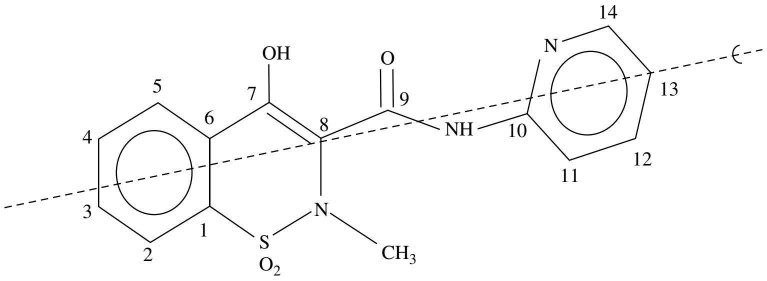


Figure 1.17 Structure, atom numbering, and the main axis of internal motion in 4-hydroxy-2-methyl-*N*-2-pyridinyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,2-dioxide. (Reproduced with permission from C. Rossi, *Chemical Physics Letters* 1992; **193**, 553)

Table 1.6 Parameters of anisotropic motions of toluene molecules in neat liquid [9]

Axis	τ_C at 295 K (s)	τ_0 (s)	E_a (kcal/mol)
XX	0.98×10^{-11}	2.5×10^{-12}	0.8
YY	2.2×10^{-11}	2.9×10^{-12}	1.2
ZZ	1.1×10^{-11}	0.25×10^{-12}	2.2

Bibliography

1. A. Abragam. *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford at the Clarendon Press: New York, 1985.
2. C. T. Farrar. *An introduction to pulse NMR spectroscopy*. Farragut Press: Chicago, 1987.
3. H. Friebolin. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH: Weinheim, 1991.
4. J. B. Lambert, F. G. Riddel. *The Multinuclear Approach to NMR Spectroscopy*. Reidel: Boston, 1982.
5. R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Bath Press: Avon, 1983.
6. N. D. Martin, M. H. Issa, R. A. McIntyre, A. A. Rodriguez. *Journal of Physical Chemistry A* 2000; **104**: 11278.
7. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.
8. G. H. Penner, Y. C. Chang, J. Hutzal. *Inorganic Chemistry* 1999; **38**: 2868.
9. L. Sturz, A. Dolle. *Journal of Physical Chemistry A* 2001; **105**: 5055.
10. C. Rossi. *Chemical Physics Letters* 1992; **193**: 553.

2 How to Measure NMR Relaxation Times

2.1 Exponential and Non-exponential Nuclear Relaxation 20
2.2 Measurements of Spin–Lattice Relaxation Times 20
2.3 Measurements of Selective and Biselective T_1 Times 24
2.4 Determination of $T_{1\rho}$ and T_2 27
2.5 Preparation of Samples for Relaxation Experiments 28
Bibliography 29

The hardware and software of modern commercial FT NMR spectrometers provide simple and convenient procedures for measurement of relaxation times. In this chapter we are concerned only with the methods of direct relaxation measurements suitable for target nuclei having a high natural abundance (^{1}H, ^{19}F, ^{31}P, ^{11}B etc.) and moderately long relaxation. In addition, these methods are particularly successful when compounds under investigation are relatively simple, giving well-resolved NMR spectra. Indirect relaxation measurements, addressed to studies of complex molecules and based on application of two-dimensional techniques, often require a special design of NMR probes. These methods will be considered in Chapter 11.

The spin–lattice and spin–spin relaxation can be probed by the standard inversion recovery and Carr–Purcell–Meiboom–Gill pulse sequences. In most cases, quantitative structural information is extracted from an analysis of the spin–lattice relaxation times. Therefore, here we focus mainly on methods for collection of T_1 data.

Experiments in a rotating coordinate system, based on the spin locking pulse sequence, lead to determinations of $T_{1\rho}$ times. As we will show, $T_{1\rho}$ relaxation times are closely related to times of spin–spin nuclear relaxation [1]. Moreover, $T_{1\rho}$ and T_2 times, measured at moderate temperatures, are identical for most liquids and solutions. In the context of structural applications, T_2 and $T_{1\rho}$ data are less informative. At the same time, they are actively applied for studies of molecular mobility. These aspects will be considered also in Chapter 11.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

2.1 Exponential and Non-exponential Nuclear Relaxation

As we have seen, nuclear relaxation, as recovery of an equilibrium state, is a time-dependent process described by Equations (1.9) and (1.10). Integration of Equation (1.9) with $M_Z = -M_Z{}^0$ at $t = 0$ results in the equations:

$$\ln(M^0{}_Z - M_z) = \ln 2M^0 - \tau/T_1 \tag{2.1}$$

$$M_Z/M_0 = 1 - 2\exp(-\tau/T_1) \tag{2.2}$$

showing an *exponential* character of the relaxation. Theoretically, nuclear relaxation is simple and *monoexponential* only for *uncoupled* (i.e. isolated) or *weakly coupled* nuclear spins. In the context of structural applications, this type of nuclear relaxation is mostly 'desirable' because the free induction decays, collected experimentally, can be automatically treated with the help of the standard software of NMR spectrometers to give finally T_1 (or T_2) relaxation times. However, the *strongly anisotropic* molecular motions can lead to a *nonexponential* spin–lattice relaxation, even for simple spin systems and in solutions. Registration, analysis and treatment of such a relaxation can be found elsewhere [2]. The *strongly coupled* spin systems, usually formed by ^{1}H nuclei, often show the complex relaxation behavior, expressed in practice as the *multiexponential* free induction decays. The principal feature of these decays is the fact that they cannot be treated and described by a *single* time parameter T_1 (or T_2). Calculations of the multiexponential free induction decays are not trivial [3]. In addition, they require input from certain relaxation models based on independent data. In the context of structural applications this type of *strongly-coupled* nuclear relaxation is 'undesirable'.

2.2 Measurements of Spin–Lattice Relaxation Times

T_1 relaxation time measurement can be carried out by *inversion recovery, saturation recovery* or *progressive saturation* NMR experiments. Other methods of direct T_1 determination are also available [4]. However, for reasons of simplicity and convenience the inversion recovery approach remains the most popular. Relaxation measurements are based on applications of radiofrequency pulse sequences where the operating pulses can have different power and length. Variations in these pulse parameters can excite either the full NMR spectrum or only part of it.

Let us introduce the definition of the acting angle of a radiofrequency pulse. When the macroscopic magnetization is considered in a coordinate system,

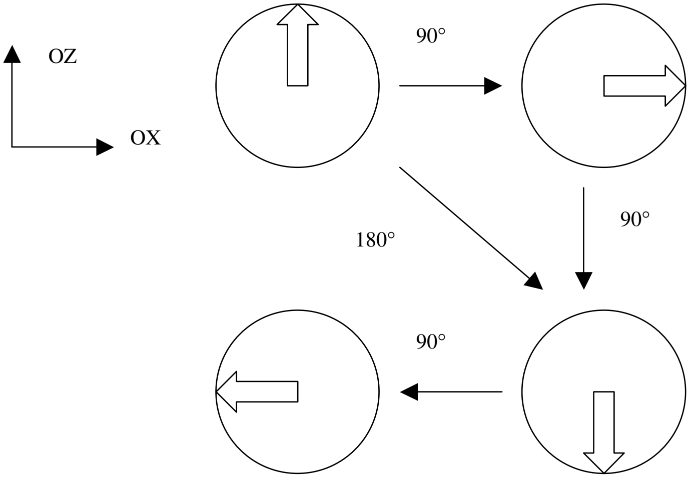


Figure 2.1 Schematic presentation of the behavior of the macroscopic magnetization vector M in a rotating coordinate system after action of a 90°, 180° radiofrequency pulses or two consecutive 90° radiofrequency pulses. The M orientation along the positive X-axis corresponds to maximal intensity of a registered NMR signal

rotating with the Larmor frequency, the equilibrium state of a nuclear system corresponds to the location of the magnetization vector along the Z-direction in Figure 2.1. An irradiating field, exciting the nuclei, is applied, as a short radiofrequency pulse, along the Y-axis (i.e. perpendicular to the plane of Figure 2.1) and converts the magnetization vector to the X-axis. Since NMR signals are technically registered along this direction, the acting angle α of the applied radiofrequency pulse, is defined as:

$$\alpha = \gamma B_1 t_p$$
$$\cos(\alpha) = \exp(-t_p/T_1) \tag{2.3}$$

where B_1 is the power of the pulse and t_p is its duration. In these terms, by definition from Figure 2.1, a 90° pulse will generate a maximal magnetization along the X-axis. Then, after Fourier transformation, line intensities in the recorded NMR spectrum are maximal. In contrast, a 180° pulse converts the magnetization vector from Z to $-Z$ and its projection on the X-axis is equal to zero. In such case, after Fourier transformation, line intensities will be also close to zero. It follows from Figure 2.1 that pulses <90° or >90° do not lead to optimal line intensities in resulting NMR spectra. Thus, the length of the pulse plays an important role in long-term NMR experiments with a great number of accumulations. An optimal length, providing the best sensitivity for a given relaxation time, is called the Ernst angle. When NMR data are collected with the help of the one pulse sequence, shown in Figure 1.2, and

Table 2.1 The Ernst angle α providing the best sensitivity in NMR spectra accumulated in long-term experiments with one pulse sequence at zero relaxation delay and acquisition time 1 s

Spin–lattice relaxation time (s)	Ernst angle α (°)
100	8
10	25
4	33
2	53
1	68
0.4	86
0.1	90

the RD value is zero, then nuclei relax during the acquisition time AT. At the AT value of 1 s, the Ernst angle, as a function of T_1, can be found with the help of the data in Table 2.1. At long relaxation times (100 s) the resulting NMR signals will be accumulated more successfully by using the 8° pulses while 90° pulses are more productive at the short relaxation times.

The standard inversion recovery experiments for determinations of the *non-selective* T_1 times are based on the pulse sequence:

$$(\mathrm{RD}{-}180^\circ{-}\tau{-}90^\circ - \mathrm{AT})_n \tag{2.4}$$

where n is a number of accumulations. Figure 2.2 schematically illustrates the action of the pulse sequence and the resulting NMR spectrum, obtained after Fourier transformation. Here the time delay τ between the inverting and registering pulses is varying from $\tau \ll T_1$ to $\tau \simeq 3T_1$. It is obvious that at a very short τ delay ($\tau \ll T_1$) the first 180° pulse inverts the magnetization vector to the Z-axis and the registering 90° pulse converts this vector from $-Z$ to $-X$. As a result, a NMR signal appears with a 'negative' intensity.

All the pulses in the inversion recovery sequence (2.4) are *hard* and *short*. Note that the hard pulses have typical durations of ~5–10 μs and excite a range of frequencies of order 10^5 Hz. Thus, the hard pulses excite all resonances in the NMR spectra and for this reason, the determined relaxation times are *nonselective*.

The NMR spectra, obtained at τ variations in the inversion recovery experiments, will show their evolution from the negative intensities to the positive ones (Figure 2.3). The collected data can be treated by a standard nonlinear three-parameter fitting routine of NMR spectrometers to calculate T_1 values. The three parameters (an initial intensity, a current intensity and a time T_1) are varied to minimize differences between the experimental and calculated line intensities by a least-squares method. Figure 2.3 illustrates the

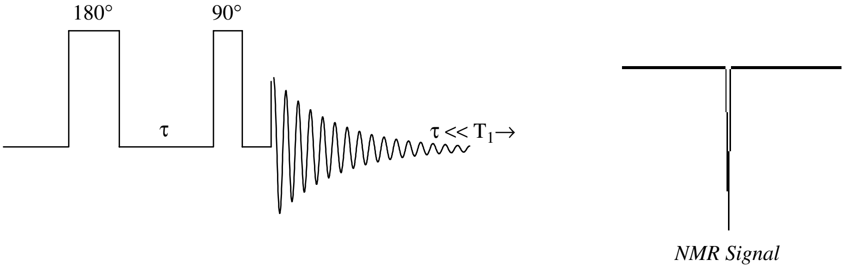


Figure 2.2 Inversion recovery experiments for T_1 determinations. The resulting NMR spectrum is shown for a very short τ time between the inverting and registering pulses

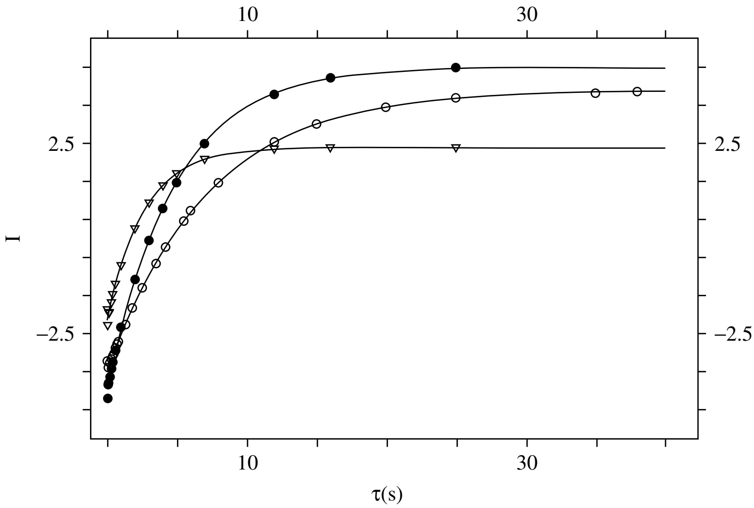


Figure 2.3 Inversion recovery curves collected experimentally (points) and calculated with the standard nonlinear three-parameter fitting routine (solid lines). The data are collected for CH_3 (triangles) and α-protons (solid circles) in compound $(CH_3)(BF_3)N(CH_2CH_2)_2$ ($CDCl_3$, 25°C, T_1 = 4.8 and 5.1 s, respectively) and α-protons (open circles) in $(H)(BF_3)N(CH_2CH_2)_2$ (CD_2Cl_2, 25°C, T_1 = 4.8 s). (Reproduced with permission from M. Güizado-Rodríguez *et al. Inorganic Chemistry*, 2001; **40**: 3243. © 2001 American Chemical Society)

typical example of such treatments where the solid lines correspond to results of the fitting procedures [5]. Again, the standard programs, provided by the software of commercial NMR spectrometers, fit the experimental points to *monoexponential* curves and they cannot be applied for more complicated cases. Finally, to improve the quality of spin inversion [6], the 180° pulse in sequence (2.4) can be replaced with a composite pulse cluster $90°_{\phi}\ 240°_{\phi}\ 90°_{\phi}$.

From Figure 2.3, line intensities in NMR spectra, obtained by inversion recovery experiments, go through zero values. Under these conditions:

$$T_1 = \tau_0/\ln 2 \tag{2.5}$$

where the time delay τ_0 corresponds to observation of minimal line intensities in the resulting NMR spectra or, in other words, to zero crossing points. Thus, T_1 times can be determined without fitting procedures directly from the τ_0 values [1]. However, it is obvious that accuracy in such T_1 determination is not very high. In fact, the resulting T_1 values, determined by this method, will depend strongly on signal/noise ratios in the collected NMR spectra.

Pulse sequences, applied for T_1 determinations by saturation recovery experiments, are similar to the inversion recovery sequences. Here however the 90° saturating pulses replace the inverting 180° pulses in sequence (2.4). Finally, the progressive saturation method is based on the pulse sequence:

$$\textit{Dummy pulses}\text{–RD–}90^\circ\text{–AT} \tag{2.6}$$

where the saturation effect is reached with the help of dummy pulses and the delay times, $\tau = \mathrm{RD} + \mathrm{AT}$, are varying. It must be emphasized that in this case the evolution of line intensities in the resulting NMR spectra is described by the equation:

$$M^{\tau}{}_Z/M_Z{}^0 = 1 - \exp(-\tau/T_1) \tag{2.7}$$

This equation can be used for calculations of T_1 values. Some modified inversion recovery versions (the so-called fast methods) can be taken from Kingsley [4], including the formulas for T_1 calculations, estimations of T_1 errors and maximization of signal/noise ratios.

2.3 Measurements of Selective and Biselective T_1 Times

The duration and the power of 180° pulses in sequence (2.4) can be adjusted to excite a *single line* in an NMR spectrum. Action of the *selective* (or *soft*) 180° pulses in the inverse recovery experiments:

$$\text{RD–}180^\circ{}_{\text{sel}}\text{–}\tau\text{–}90^\circ\text{–AT} \tag{2.8}$$

leads to determination of the *selective* relaxation times $T_{1\text{sel}}$. At short τ values ($\tau \ll T_1$) the resulting NMR spectrum will show the single resonance with a 'negative intensity' (Figure 2.4). It is obvious that these conditions can be used for calibration of the soft 180° pulses: a good calibration corresponds to

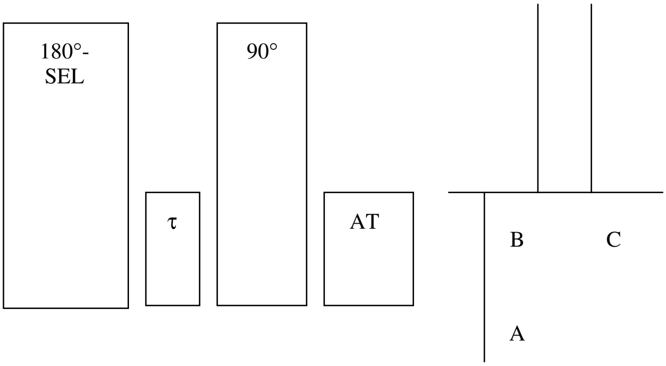


Figure 2.4 Inversion recovery experiment with the selective 180° inverting pulse operating in the region of the A resonance. Typical durations of selective pulses are 30–40 ms. The resulting NMR spectrum is shown for a very short τ time between the inverting and registering pulses

a maximally possible negative intensity of the excited resonance, which is, maximally close to its natural intensity.

In practice, the selective T_1 experiments are important in studies carried out at proton frequencies. Here a channel of ^{1}H decoupler can be used to generate the selective 180° pulses. Typical durations of these pulses are usually close to 20–30 ms. Finally, principal channels of NMR spectrometers are also suitable to obtain the selective pulses. Note that in these cases, they use the, so-called shaped pulses.

By analogy, pulse sequence (2.9) containing two soft inverting 180° pulses:

$$\mathrm{RD}-180^\circ_{\mathrm{sel}}-180^\circ_{\mathrm{sel}}-\tau-90^\circ-\mathrm{AT} \tag{2.9}$$

and operating at two different frequencies (Figure 2.5), results in determination of the *biselective* relaxation times $T_{1\mathrm{bis}}$. Interpretation of these experiments as well as the $T_{1\mathrm{sel}}$ measurements is mostly successful in the case of protons. Their practical applications will be considered below. Here we emphasize that in most cases the ^{1}H relaxation times decrease as:

$$T_{1\mathrm{sel}} > T_{1\mathrm{bis}} > T_1 \tag{2.10}$$

However, even theoretically, the times differ slightly. The differences are particularly small when two or more relaxation mechanisms operate simultaneously [7]. Figure 2.6 summarizes the results of the ^{1}H T_1, ^{1}H $T_{1\mathrm{sel}}$ and ^{1}H $T_{1\mathrm{bis}}$ experiments, carried out on the HX resonance of the Nb hydride complex in a toluene solution at room temperature [8]. The differences in the selective, biselective and nonselective $T_1(\mathrm{H}_X)$ times are very insignificant because the spin–lattice relaxation of hydride resonances in such systems

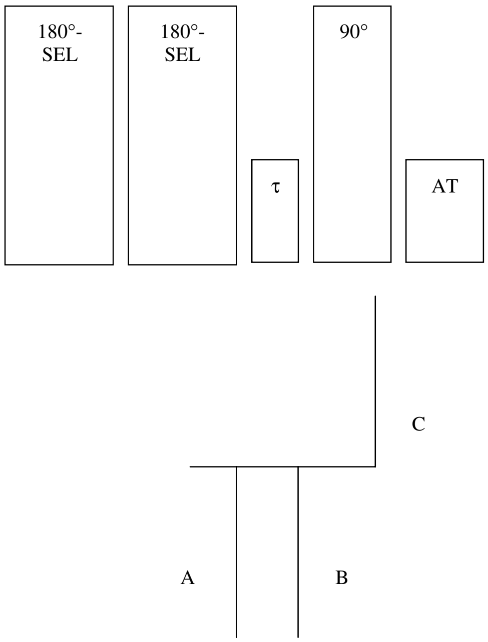


Figure 2.5 Inversion recovery experiment with two selective 180° inverting pulses operating at frequencies of the A and B resonances. The resulting NMR spectrum is shown for a very short τ time between the inverting and registering pulses

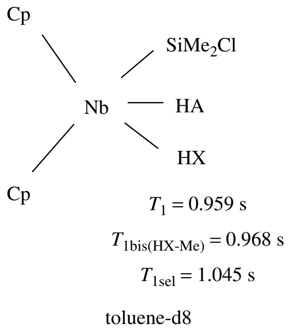


Figure 2.6 Selective (T_{1sel}), biselective (T_{1bis}) and non-selective (T_1) times measured for the H_X hydride ligand in a toluene solution of $Cp_2NbH_2SiMe_2Cl$ at 400 MHz. The biselective experiments have been carried out for the H_X and CH_3 resonances

is governed by proton–proton and proton–niobium dipole–dipole interactions. It is obvious that interpretations of these measurements require a good accuracy in T_1 determinations. To obtain reliable data, three to five independent measurements are necessary.

2.4 Determination of $T_{1\rho}$ and T_2

As we discussed above, the action of the 90° pulse causes reorientation of the magnetization vector, as shown in Figures 1.9 and 2.1. When the irradiating field is switched off, the excited spins relax by molecular motions with frequencies close to the Larmor frequency. Figure 2.7 demonstrates another scheme of relaxation experiments where the irradiating radiofrequency field changes its phase by 90°, but it still operates as long as the τ time. Under these conditions, the nuclear magnetization is aligned along the direction of the applied radiofrequency field or, in other words, the magnetization vector is spin-locked by this effective field. The effective radiofrequency field is much weaker than the external magnetic field B_0. In most cases, the strength of the locking field is smaller by several orders of magnitude. For this reason, the created magnetization will decay with a specific time constant $T_{1\rho}$, governed by molecular motions with significantly lower frequencies. By analogy with the inversion recovery experiments, varying the τ values leads to determination of the spin–lattice relaxation time in the rotating coordinate system:

$$M(\tau) = M_0 \exp(-\tau/T_{1\rho}) \quad (2.11)$$

In the solid state, where molecular motions are strongly restricted, the $T_{1\rho}$ values differ remarkably from T_1 and T_2 times. That is why the $T_{1\rho}$ experiments are successfully applied for characterizations of molecular motions in solids. In contrast, molecular tumbling is fast in solutions and nonviscous liquids and therefore the T_1, T_2 and $T_{1\rho}$ times are practically identical.

The spin–spin relaxation time T_2 describes recovery of transverse components of the total nuclear magnetization. This time constant can be determined with the help of the Carr–Purcell pulse sequence:

$$(90°x'-\tau-180°y'-\tau \text{ (first echo)}-\tau-180°y'-\tau \text{ (second echo) etc.} \quad (2.12)$$

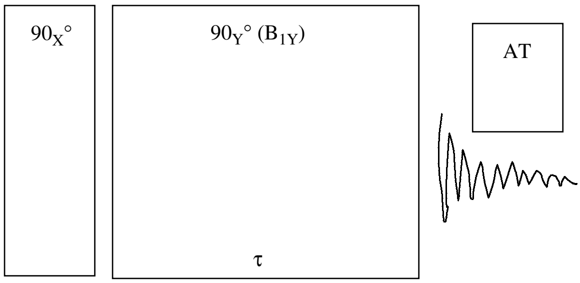


Figure 2.7 Spin-locking experiment for determination of $T_{1\rho}$ times. The radiofrequency field B_1, acts along the Y-axis and the time of its action (τ) is varied

By analogy with the inversion recovery experiments, the NMR decays, collected at τ variations, are treated by the standard fitting routine of NMR spectrometers to calculate T_2 times.

2.5 Preparation of Samples for Relaxation Experiments

Durations of relaxation times depend strongly on the nature of nuclei, relaxation mechanisms, structural features of molecular systems, their mobility, temperature and viscosity of solvents. By action of all these factors, relaxation times vary over very large ranges. Figure 2.8 illustrates the order and typical variations of proton T_1 times measured in solutions of simple organic molecules. As seen, the ^{1}H T_1 relaxation times change from 2.5 to 6 s in $CDCl_3$ and from 4.0 to 13 s in the less viscous CD_2Cl_2) [5]. T_1 times of ^{13}C nuclei vary much stronger. For example, ^{13}C nuclei directly attached to protons (CH, CH_2 and CH_3 groups) relax mainly by carbon–proton dipole–dipole interactions. For this reason, their T_1 times are relatively short (3–15 s). In contrast, quaternary carbons show very long T_1 times reaching 100 s and more. For example, ^{13}C T_1 times of fullerene C_{60} in various organic solvents are may be >120 s.

As we will show in Chapter 12, an unpaired electron causes a fast *paramagnetic* relaxation of neighboring nuclei. Since the unpaired electron spin has a magnetic moment, which is 10^3 times higher than nuclear magnetic moments, and since the paramagnetic relaxation rate is proportional to the squares of the electron and nuclear magnetic moments, the relaxation mechanism in the presence of unpaired electrons is very effective. For this reason, any paramagnetic impurities (such as simple paramagnetic ions and organic or organometallic species with unpaired electrons or even *molecular oxygen* in

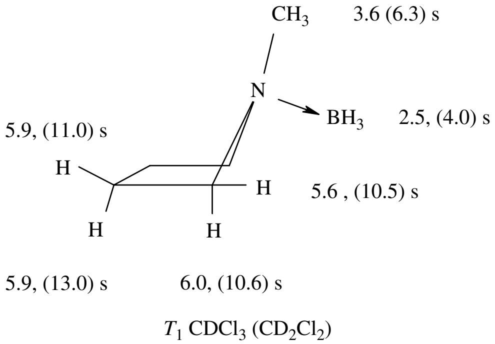


Figure 2.8 ^{1}H T_1 times measured in $CDCl_3$ and CD_2Cl_2 solutions (298 K, 400 MHz)

solvents) will reduce relaxation times of compounds under investigation. By definition, relaxation rates are additive magnitudes. Therefore, the influence of the paramagnetic contribution to a total relaxation rate depends on the duration of natural nuclear relaxation. It is obvious that a longer natural T_1 time will be distorted more. To avoid these effects, investigated samples should be previously purified and *deoxygenated*. The deoxygenation can be successfully reached by *four freeze–pump–thaw cycles*. The samples can be sealed under vacuum or inert atmosphere by conventional procedures if necessary. Good examples of the strong influence of oxygen are proton spin–lattice relaxation times of benzene molecules in solution. For example, a CS_2 solution of benzene in the presence of air shows the ^1H T_1 value of 2.7 s composed with 60 s in a degassed solution.

Bibliography

1. C. T. Farrar. *An Introduction to Pulse NMR spectroscopy.* Farragut Press: Chicago, 1987.
2. A. Kratochwill, R. L. Vold, J. Vold. *Journal of Chemical Physics* 1979; **71**: 1319.
3. D. M. Grant, C. L. Mayne, F. Liu, T. X. Xiang. *Chemical Reviews* 1991; **91**: 1591.
4. (a) P. B. Kingsley. *Concepts in Magnetic Resonance* 1999; **11**: 29; (b) V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.
5. M. Güizado-Rodríguez, A. Flores-Parra, S. A. Sánchez-Ruiz, R. Tapia-Benavides, R. Contreras, V. I. Bakhmutov. *Inorganic Chemistry* 2001; **40**: 3243.
6. K. Elbayed, D. Canet, J. Brondeau. *Molecular Physics* 1989; **68**: 295.
7. D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry* 1993; **32**: 3270.
8. V. I. Bakhmutov, J. A. K. Howard, D. A. Kenn. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 2000; 1631.

3 Errors in Determinations of Relaxation Times

3.1 Instrumental Errors 32
3.2 Incorrect Parameters for T_1, T_2 Measurements and T_1, T_2 Calculations 33
3.3 Coupled Nuclear Relaxation 34
3.4 Chemical Exchange 37
Bibliography 42

The reliability of quantitative interpretations of relaxation times in terms of molecular structure or molecular mobility requires knowledge of errors in T_1 and T_2 determinations. Normally, potential sources of the errors are: (i) poor adjustments of NMR spectrometers, inaccurate measurements of the temperature and its poor stability (instrumental errors); (ii) a bad choice of varied parameters for T_1 (or T_2) measurements; (iii) incorrect treatments of the collected NMR decays, for example, when an inadequate relaxation model is applied for T_1 (or T_2) calculations; (iiii) the chemical nature of investigated samples. The latter can lead to a strong distortion of natural relaxation times, due to the presence of chemical exchanges or paramagnetics etc. Another source of the errors in interpretations of T_1 (or T_2) times is the nature of nuclear relaxation. Actually, many nuclei often relax by several mechanisms simultaneously. For example, the dipole–dipole relaxation and the relaxation by chemical shift anisotropy interactions or a set of different dipole–dipole interactions can contribute to magnitudes measured experimentally. In such cases, for example, calculations of structural parameters from T_1 data will be based on preliminary evaluations of the required contributions. It is obvious that incorrect evaluations of these contributions will lead to incorrect conclusions. It should be emphasized that such errors depend on concrete situations and they cannot be predicted in most cases.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

3.1 Instrumental Errors

The following instrumental factors have a significant influence on accuracy in relaxation time measurements:

(a) calibrations of radiofrequency pulses;

(b) homogeneity of radiofrequency pulses;

(c) temperature control of the relaxation experiments;

(d) signal/noise ratios in the resulting NMR spectra.

The latter factor is quite obvious because the calculations of relaxation times are based on treatments of peak (or integral) intensities of NMR signals collected in the relaxation experiments (Figure 3.1). Poor signal/noise ratios (particularly in the τ regions when the line intensities are close to zero) increase the errors. Factor (b) is rather a technical problem connected with the design of NMR spectrometers and does not depend on the investigator. The temperature of the NMR experiment is usually controlled with an accuracy of ±0.5°C by standard variable-temperature units of commercial

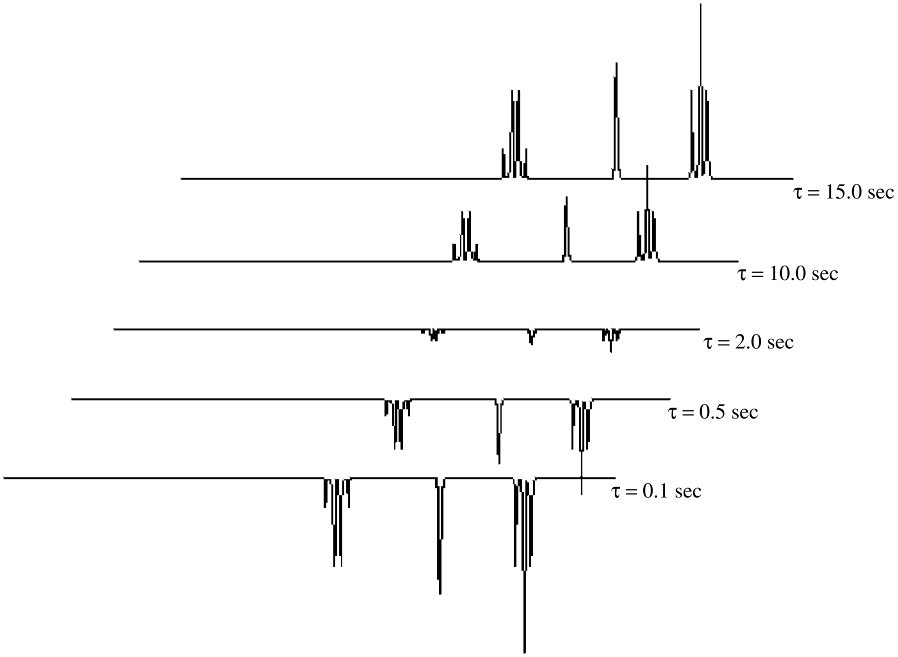


Figure 3.1 Schematic presentation of a typical evolution of line intensities in ^{1}H NMR spectra, collected by inversion recovery experiments at different values of τ

NMR spectrometers. Calibrations of a real temperature in a sample should be performed previously, for example, by the methanol thermometer method.

Good calibrations of the 90° (and 180°) radiofrequency pulses can be reached by standard single-pulse experiments with variations in the pulse durations t_p. In most cases, the procedures consist of searches of minimal line intensities in NMR spectra when the durations of the radiofrequency pulses correspond to the action angle α, close to 360°. Then durations of the 90° pulses are easy calculated as $t_p(360°)/4$. It should be emphasized that badly calibrated pulses often yield an effective *nonexponential* relaxation. In such cases, treatments of the collected free induction decays with the help of the standard fitting routine of NMR spectrometers will lead to additional errors in T_1 (or T_2) calculations. Finally, note that the calibrated durations of the radiofrequency pulses can remarkably change with temperature. Therefore, the calibration experiments should be carried out at various temperatures.

3.2 Incorrect Parameters for T_1, T_2 Measurements and T_1, T_2 Calculations

By definition, time delays RD in the pulse sequences, applied for relaxation experiments, should provide a *complete* relaxation of nuclei in each cycle of the measurements. It is obvious that if RD delays are too short, the peak (or integral) line intensities in the resulting NMR spectra will be distorted. In the case of a monoexponential nuclear relaxation, it is easy to show that the time delays, RD, close to T_1 values, recover ~63% of an equilibrium nuclear magnetization. In turn, a 99% recovery of the equilibrium magnetization will require time delays equal to 5 T_1. Therefore the T_1 measurements are correct when

$$\text{Relaxation delay} + \text{acquisition time} \geqslant 5T_1.$$

It is obvious that this condition requires preliminary NMR experiments for rough estimations of relaxation times. Since T_1, T_2 calculations are based on peak (or integral) line intensities, a bad phasing in the collected NMR spectra produces additional errors in T_1 or T_2 calculations. To minimize these errors, the final NMR spectra should be carefully phased by convenient procedures.

Intensity of lines I in the inversion recovery NMR spectra is a function of time τ: $I(\tau) = \exp(-\tau/T_1)$. It is obvious that semilogarithmic plots of I–τ will be straight lines with slopes equal to $1/T_1$. Determination of the slopes is the simplest method for T_1 calculations. Daragan *et al.* [1] have demonstrated that, owing to the presence of spectral noise, errors in determinations of the ln(I) values depend on the τ durations. Figure 3.2 illustrates schematically the resulting effect. As can be seen, the points, obtained at the *tails* of relaxation

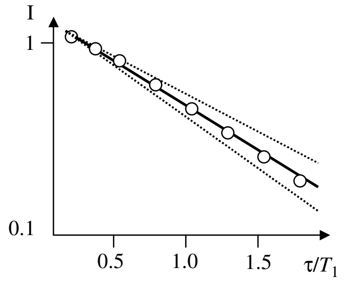


Figure 3.2 Line intensity plotted against τ/T_1 values in semilogarithmic (points and solid line). The dashed lines illustrate increasing errors due to the presence of noise in the NMR spectra

curves (when the τ/T_1 ratio is larger than one), give growing errors. It is obvious that these points should be weighted less. One can formulate the best region for the τ variation in T_1, T_2 experiments. In the case of a simple monoexponential relaxation, this region should be between $0.1T_1$ and T_1 where the number of the varying τ values is more than 16.

On the other hand in practice, the type of nuclear relaxation is often unknown. Therefore, in order to characterize properly, for example, the inversion recovery process, the τ values should cover a larger range from $0.1T_1$ to $3T_1$. This range allows one to distinguish exponential and nonexponential relaxation as systematic deviations of experimental points from the exponential behavior. For example, appearance of *overshoots* in the inversion recovery curves, particularly at τ values close to T_1–$2T_1$, is a good test for the presence of an unusual nuclear relaxation. Finally it should be noted that in spite of all these difficulties, the standard NMR adjustments and some experience in relaxation experiments lead to results where relaxation times are determined with errors less than 3–5%.

3.3 Coupled Nuclear Relaxation

By definition, two magnetically nonequivalent spins, A and X, form a simple system, AX, if the chemical shift difference between A and X is significantly larger than the spin–spin coupling constant J(A-X): $\Delta\delta^{AX}(\mathrm{Hz})/J^{AX}(\mathrm{Hz}) > 10$. According to the well-known rule, the line multiplicity N of the A resonance is calculated as $N = 2nI + 1$, where n is the number of X nuclei and I is their spin. When the A, X nuclei are protons ($I = 1/2$), the AX spin system shows a ^{1}H NMR spectrum containing two doublets. Relative intensities within multiplets are distributed according to Pascal's triangle. Therefore, the AX system shows a 1:1 equilibrium distribution of line intensities in each doublet. Decreasing the $\Delta\delta^{AX}(\mathrm{Hz})/J^{AX}(\mathrm{Hz})$ ratio results in transformation of the AX

spin system to a *strongly coupled* system, AB. By analogy, simple AX_2 or AXX′ systems, formed by three nuclei, convert to strongly coupled systems marked as ABX, AMX, AB_2 or ABC. These systems show complex patterns where multiplicities of resonances and equilibrium intensities within multiplets do not follow the above rule or the binomial distribution. In each case the patterns depend on $\Delta\delta$ and J values.

As it has been mentioned, NMR relaxation of isolated spins is monoexponential. In contrast, strongly coupled spins can show 'coupled relaxation'. Ernst *et al.* have theoretically demonstrated that the registering hard 90° pulses, acting on strongly coupled spin systems in the inversion recovery experiments, cause a mixing of the eigenstate populations. In turn, this phenomenon is responsible for the appearance of *multiexponential* NMR decays. Schaublin *et al.* [2] have emphasized that such a relaxation can be observed, even in the case of a simple spin system AX_2. In practice, the presence of coupled nuclear relaxation can be experimentally recognized as a *strong perturbation of equilibrium distributions* in line intensities within resonance multiplets when an inverted spin system relaxes to equilibrium. Figure 3.3 illustrates this relaxation behavior for a simple AX_2 spin system. The distribution of line intensities in the A triplet does not correspond to 1:2:1 and changes during the relaxation. Standard treatments of these inversion recovery data will result in a faster effective relaxation of the central component of the A triplet. This effect is observed, for example, in the ^{1}H NMR spectra of the bimetallic trihydride complex (Figure 3.4), where the ^{1}H T_1 difference between the central and side lines in the H(A) triplet reaches 40% (Figure 3.5) [3].

It is obvious that treatments of the multiexponential NMR decays with the help of standard exponential fitting will give significant errors in relaxation

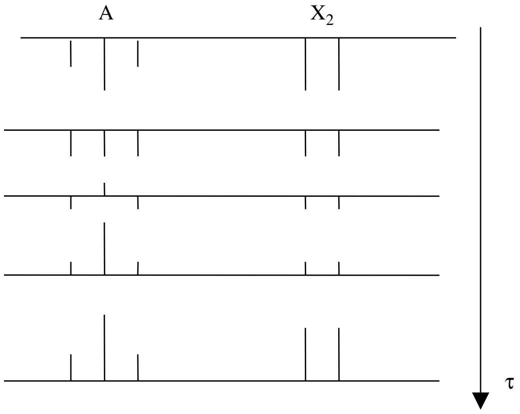


Figure 3.3 Coupled spin–lattice relaxation: the evolution of line intensities in an inversion recovery experiment on an AX_2 spin system (schematic)

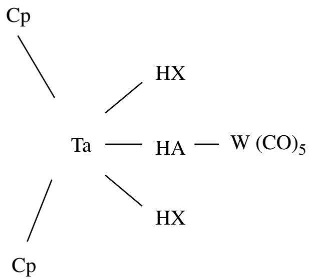


Figure 3.4 The structure of the bimetallic Ta/W trihydride complex, containing the bridging (H(A)) and terminal (H(X)) ligands. The H(A) and H(X) nuclei form an AX_2 spin system, showing the coupled proton relaxation in solutions

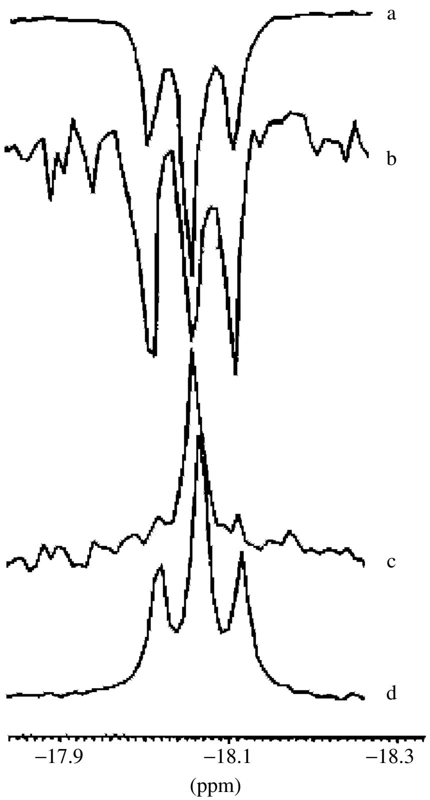


Figure 3.5 Room-temperature partially relaxed ^1H NMR spectra of the H(A) ligand collected in an inversion recovery experiment at various times τ for an acetone-d_6 solution of the complex in Figure 3.4: (a) $\tau = 0.1$ s; (b) $\tau = 0.6$ s; (c) $\tau = 1.1$ s; (d) $\tau = 20.1$ s. (Reproduced with permission from V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. Boni, C. Moise. *Inorganic Chemistry*, 1997; **36**: 4055. © 1997 American Chemical Society)

time calculations. Actually, such a formal treatment of the data, shown in Figure 3.5, gives $T_1 = 2.33$, 1.68 and 2.16 s for the lines in the H(A) triplet. Approaches to a quantitative analysis of the multiexponential NMR decays are based on perturbations of separated lines in spin multiplets, measurements of the return of the lines to an equilibrium state with further density matrix treatments [4]. Note that these studies rather concern description of molecular motions. In the context of structural applications, it must be emphasized that even the coupled relaxation can be successfully approximated by a single effective T_1 time when the equilibrium line intensities are *minimally perturbed* in the collected spectra [4].

3.4 Chemical Exchange

Relaxation times can be distorted in the presence of chemical (or positional) exchanges. By definition, a chemical exchange, for example, between two nonequivalent spin states, A and X,

$$\underset{\nu^{A};\,\tau^{A}}{\mathrm{A}} \Longleftrightarrow \underset{\nu^{X};\,\tau^{X}}{\mathrm{X}} \tag{3.1}$$

directly affects lineshapes of the A, X resonances when the exchange frequencies, ν_E, are comparable to chemical shift differences, $(\nu^A - \nu^X)$. Under these conditions, the NMR spectra show the typical temperature evolution (see Figure 3.6) where the exchanging lines undergo broadening and coalescence [5]. Finally, fast exchange results in observation of a single resonance detected at an averaged frequency: $\nu = (\nu^A + \nu^X)/2$. In this situation the spectral parameters of individual states as well as their relaxation times, $T_{1,2}(A)$ and $T_{1,2}(X)$ are completely averaged.

The spin states A and X can have different populations and belong to the same molecule (intramolecular exchange) or different molecules (intermolecular exchange). Also a natural relaxation time can be significantly shorter in one of the spin states. Then it is obvious that the positional exchange will more strongly affect the other state with longer $T_{1,2}$ times. The effect is particularly remarkable when one of the states is weakly populated, but paramagnetic.

A positional exchange is a *slow* when $\nu_E < \nu^A - \nu^X$. Under these conditions, the A and X lines are well separated and remain narrow (see Figure 3.6). However, in spite of the good separation of the resonances, their relaxation times can be *partially* averaged. Owing to this effect, free induction decays, collected by the inversion recovery experiments, will depend on $T_1(A)$ and $T_1(X)$ times and in addition, on lifetimes of spins in the both states: τ^A and τ^X. For these reasons, T_1 calculations from the inversion recovery data will require separations of two superimposed exponentials. In turn, standard treatments of these data in a monoexponential approximation will lead to

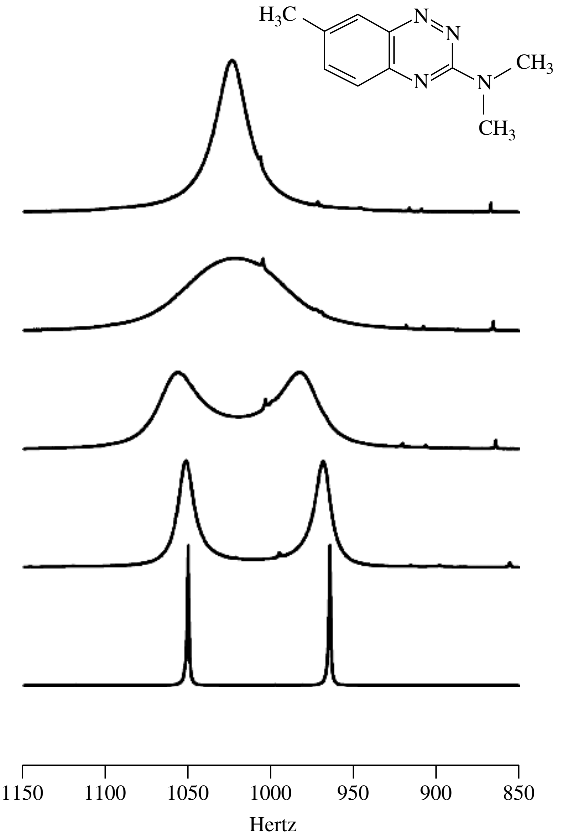


Figure 3.6 Temperature evolution of the NCH_3 lineshapes in the variable-temperature ^1H NMR spectra due to rotation around the C–N bond on the NMR timescale. (Reproduced from A. D. Bain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2003; **43**: 63, with permission from Elsevier)

effective magnitudes T_1(eff). Sometimes natural T_1 times can be determined from the T_1(eff) values with the help of approximate formulas [6]. Note, however, that in this case exchange rates $1/\tau^A$ and $1/\tau^X$ should be obtained independently. In the absence of such information, slow positional exchanges, distorting the natural T_1 values, are not desirable.

Slow positional exchanges can be identified spectroscopically by *saturation transfer experiments* in ^1H NMR spectra. The experiments involve a double-resonance technique and consist of observation of A nuclei during irradiation of X nuclei. In the presence of a saturating radiofrequency field, fast transitions of X nuclei between the Zeeman levels equalize their populations and the X resonance is *saturated*. Owing to a slow positional exchange, the saturating effect can be transferred from X to A. The latter is accompanied

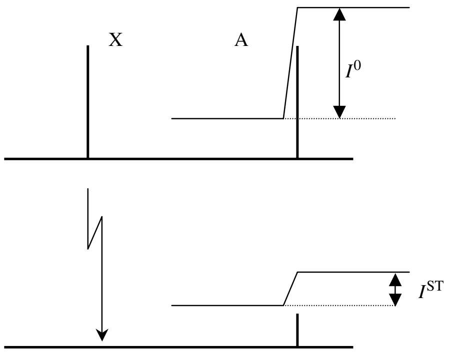


Figure 3.7 Schematic Presentation of a saturation transfer experiment on A and X nuclei coupled to a slow positional exchange: I^0 is an equilibrium integral intensity of the A resonance; I^{ST} an integral intensity after irradiation of the X resonance

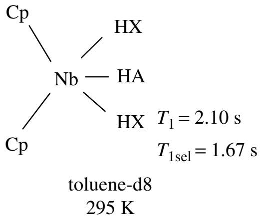


Figure 3.8 The selective (T_{1sel}) and non-selective (T_1) ^{1}H spin–lattice relaxation times measured for the H(X) ligand of the Nb trihydride complex in the presence of a slow H(X)/H(A) exchange (400 MHz, toluene-d_8)

by decreasing the integral intensity of the A resonance I^{ST}, as shown in Figure 3.7.

The spectral behavior of the Nb trihydride complex (Figure 3.8) in solution illustrates the importance of the saturation transfer studies. The room-temperature ^{1}H NMR spectrum of the trihydride shows two well-separated hydride resonances, H(X) and H(A) (Figure 3.9). According to the molecular structure of the complex, the H(A) hydride atom is adjacent to two equivalent H(X) ligands. As we will show in Chapter 4, two dipole–dipole H(A)–H(X) contacts should strongly reduce the T_1(HA) time with respect to T_1(HX). In contrast, the measured T_1(HA) and T_1(HX) values are very similar. A partial T_1 averaging (due to an H(A)/H(X) exchange) could cause this effect. However, the NMR spectrum in Figure 3.9 does not reveal the presence of the exchange. In contrast, the saturation transfer experiments, performed for the H^X/H^A pair, have shown directly the presence of a slow hydride/hydride exchange. It is obvious that, under these conditions, the T_1(HA) and T_1(HX) values cannot be used as individual natural characteristics of the hydride resonances and the temperature of T_1 measurements should be decreased.

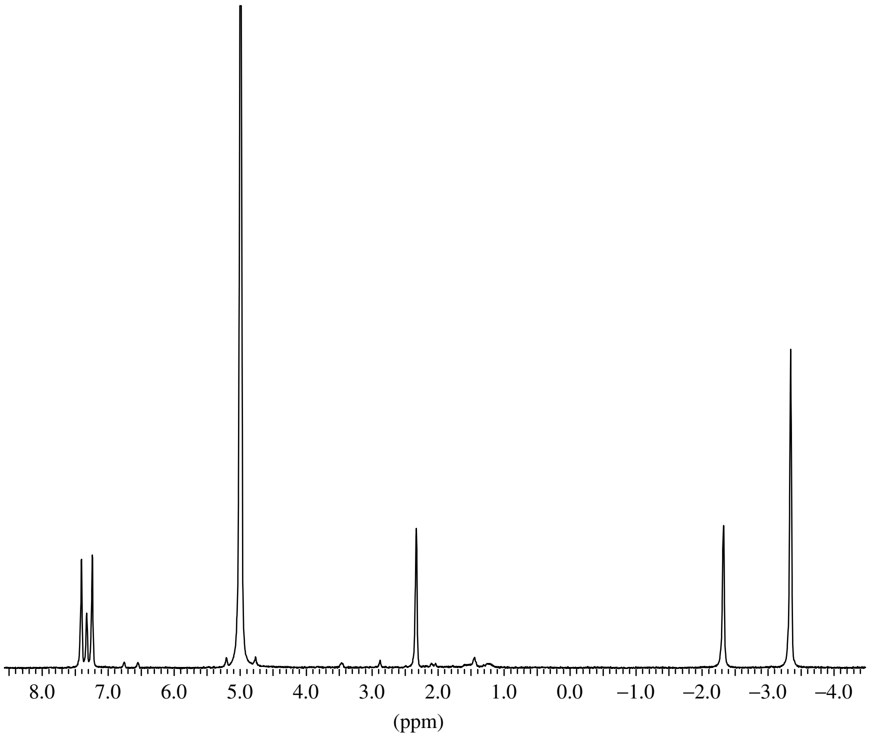


Figure 3.9 The room-temperature ^1H NMR spectrum of complex Cp_2NbH_3 (Figure 3.8) in toluene-d_8 at 400 MHz. The signals in the region of 7.5 and 2.5 ppm belong to the solvent

For other nuclei than protons, the saturation transfer technique is not applied. In such cases, the presence of slow positional exchanges can be established with the help of the two-dimensional NOE (NOESY) NMR experiments, known as two-dimensional exchange spectroscopy (EXSY) [7].

Slow positional exchanges can be successfully revealed by ^1H T_{1sel}/^1H T_1 measurements [8]. Theoretically, the dipolar T_{1sel} times are usually longer than the nonselective T_1 times. The hydride resonances of the Nb complex in Figure 3.8 demonstrate an opposite tendency and $T_{1sel}(HX) < T_1(HX)$. The selective inverting 180° pulse, operating at the H(X) resonance frequency, results in different spin temperatures of the H(A) and H(X) states. Then, an additional relaxation rate for the H(X) resonance, appearing in the selective experiments, is explained by a slow exchange between the H(X) spins and their 'colder' neighbor.

Finally, we illustrate an 'abnormal' relaxation behavior of NMR signals caused by a chemical exchange involving paramagnetic species. The diamagnetic 18-e complex Cp*FeH(dppe) is protonated with weak acids (for

Table 3.1 ^{1}H T_1 relaxation data in a CD_2Cl_2 solution of Cp*FeH(dppe) in the presence of a three-fold excess of 2,2,2-trifluoroethanol (400 MHz)

T (K)	T_1(Fe(H_2))(ms)	T_1(FeH)(ms)
190	24	25
200	15	12
220	11	3.9
240	9.6	0.67
250	11	

example, 2,2,2-trifluoroethanol) in CD_2Cl_2 solutions to give the diamagnetic dihydrogen complex [9]:

$$\text{Cp}^*\text{FeH(dppe)} + \text{H}^+ \longleftrightarrow \text{Cp}^*\text{Fe(H}_2\text{)(dppe)}^+ \tag{3.2}$$

Both hydride resonances (FeH and Fe(H_2)), well observed in the ^{1}H NMR spectra, provide the accurate T_1 time measurements, shown in Table 3.1. Theoretically, dipolar proton–proton coupling and the chemical shift anisotropy mechanism (see Chapter 5) govern nuclear relaxation of the hydride resonances. In accordance with the theory of dipole–dipole nuclear relaxation (see Chapter 4), the ^{1}H T_1(FeH_2) time, measured for the dihydrogen ligand, is short, due to strong H–H dipolar coupling. The time increases on cooling and goes through a minimum of 9.6 ms at 240 K again in accordance with the theory. In contrast, the relaxation behavior of the hydride resonance in the initial complex is abnormal. Actually in the absence of strong dipole–dipole proton–proton interactions, the T_1(Fe-H) times are unusually short particularly in the region of 240 K (0.7 ms). For non-quadrupolar nuclei such magnitudes are direct evidence for the presence of paramagnetic species involved in an exchange with complex Cp*FeH(dppe). In fact, the source of the paramagnetic relaxation is the 17-e paramagnetic complex $[\text{Cp*FeH(dppe)}]^+ X^-$ which is unobservable by the ^{1}H NMR spectra because of a small concentration and the paramagnetic nature. The paramagnetic complex participates in the degenerate exchange:

$$\begin{aligned} &\text{18e-Cp}^*\text{FeH(dppe)} + \text{17e-[Cp}^*\text{FeH(dppe)]}^+\text{X}^- \\ &\Longleftrightarrow \text{17e-[Cp}^*\text{FeH(dppe)]}^+\text{X}^- + \text{18e-Cp}^*\text{FeH(dppe)} \end{aligned} \tag{3.3}$$

affecting the ^{1}H T_1 times measured for the diamagnetic complex. On heating, the rate of the exchange increases and the observed effects become more pronounced. It is obvious that, under these circumstances, the measured T_1 times cannot be used for structural characterizations of the investigated compounds.

Bibliography

1. V. A. Daragan, M. A. Loczewiak, K. H. Mayo. *Biochemistry* 1993; **32**: 10580.
2. S. Schaublin, A. Hohener, R. R. Ernst. *Journal of Magnetic Resonance* 1974; **13**: 196.
3. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. Boni, C. Moise. *Inorganic Chemistry* 1997; **36**: 4055.
4. D. M. Grant, C. L. Mayne, F. Liu, T. X. Xiang. *Chemical Reviews* 1991; **91**: 1591.
5. A. D. Bain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2003; **43**: 63.
6. H. Strehlow, J. Frahm. *Berichte den Bunsengesellschaft für Physitalische Chemie* 1975; **79**: 57.
7. J. K. M. Sanders, B. K. Hunter. *Modern NMR Spectroscopy. A Guide for Chemists*. Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press, 1994.
8. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. I. Nikonov, D. A. Lemenovskii. *Inorganic Chemistry* 1998; **37**: 279.
9. N. V. Belkova, P. O. Revin, L. Epstein, E. V. Vorontsov, V. I. Bakhmutov, E. S. Shubina, E. Collange, R. Poli. *Journal of the American Chemical Society* 2003; **125**: 11106.

4 NMR Relaxation by Dipole–Dipole and Quadrupole Interactions

4.1	Intramolecular Dipole–Dipole Relaxation: Homo- and Heteronuclear Dipolar Coupling and the Spectral Density Function	44
4.2	How to Reveal the Presence of the Dipolar Mechanism	48
	4.2.1 NOE as a Test for Dipole–Dipole Nuclear Relaxation	48
	4.2.2 Evaluations of the Dipolar Contributions from Selective and Nonselective T_1 Times	52
4.3	Intermolecular Dipole–Dipole Interactions	53
4.4	Electric Field Gradients at Quadrupolar Nuclei	53
4.5	Nuclear Quadrupole Coupling Constant as Measure of the Electric Field Gradient	54
4.6	Quadrupole Relaxation	56
	Bibliography	57

The fluctuating magnetic fields, causing nuclear relaxation, are created in a sample by dipole–dipole, quadrupole, spin-rotation, scalar and chemical shift anisotropy interactions. For many nuclei, different relaxation mechanisms can operate simultaneously. In such cases, each mechanism provides the corresponding contribution to a total relaxation rate. In addition, two 'independent' mechanisms can interfere to give the *cross-relaxation* contributions.

In spite of the variety of relaxation mechanisms and the different origin of nuclear coupling, relaxation rates $1/T_1$ (and also $1/T_2$ or $1/T_1\rho$) can be expressed via the general formula:

$$1/T_1 = C\,J(\omega_0, \tau_C) \tag{4.1}$$

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

where C is the strength of nuclear coupling. The function $J(\omega_0, \tau_C)$, called *the spectral density function*, shows how the influence of nuclear coupling C on the relaxation rate changes when frequencies of the field fluctuations move off the Larmor frequency, $\omega_0(\omega_0 = 2\pi\nu_0)$. In other words, C connects with molecular structure while $J(\omega_0, \tau_C)$ depends on molecular mobility.

4.1 Intramolecular Dipole–Dipole Relaxation: Homo- and Heteronuclear Dipolar Coupling and the Spectral Density Function

Interactions of nuclei of one sort with nuclei of other sort are called *heteronuclear* dipolar coupling. *Homonuclear* coupling corresponds to interactions of nuclei of the same sort. If the magnetic dipole of one nucleus (see Equation 1.5), for example, a proton, can interact with the magnetic dipole of nucleus B, other than a proton, then the strength of this heteronuclear dipolar coupling, DC, measured in Hz, is:

$$DC_{H-B} = (4/30)(\mu_0/4\pi)^2\, r(H-B)^{-6}\, \gamma_H{}^2\gamma_B{}^2\, \hbar^2 I_B(I_B + 1) \qquad (4.2)$$

where γ_H and γ_B are the nuclear magnetogyric ratios of ^1H and B nuclei, respectively, I_B is the spin of nucleus, B μ_0 is the permeability of vacuum and $r(H-B)$ is the internuclear distance [1]. Note that the equation is written to account for 100% natural abundance of nucleus B. When the natural abundance of target nuclei less than 100%, (for example, ^{11}B), the equation can be easily modified.

Equation (4.2) shows that the strength of dipolar nuclear coupling is proportional to the inverse sixth power of the internuclear distance. It is easy to demonstrate that the dipolar coupling reduces by *244 times* with increasing the internuclear distance from 1 to 2.5 Å. It becomes obvious that dipolar coupling is significantly more effective for nuclei, located in the same molecule. Thus, in this case the DC constant is directly related to molecular structure.

When two coupled nuclei are identical, for example, protons, the strength of the homonuclear dipolar coupling, DC_{H-H}, is written as:

$$DC_{H-H} = 0.3\, (\mu_0/4\pi)^2\, \gamma_H{}^4\, \hbar^2\, r(H-H)^{-6} \qquad (4.3)$$

The DC constants in Equations (4.2) and (4.3) change proportionally to γ^2. This fact and the magnetic properties in Table 1.1 allow us to predict the role of dipole–dipole interactions in relaxation of different nuclei. It is obvious that the strength of dipolar coupling is highest for a proton pair or a pair where one of the nuclei is a proton. Significant dipole–dipole interactions can be also expected for ^{19}F nuclei and nuclei in their environment.

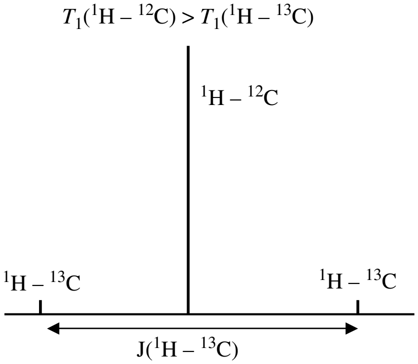


Figure 4.1 ^{1}H NMR spectrum of a C–H fragment (schematic). Intensity of each satellite line is 0.5% due to the natural abundance of the ^{13}C isotope

Effects of dipolar interactions on relaxation of proton/carbon pairs depend on target nuclei. In fact, because of spin–spin scalar coupling and the low natural abundance of ^{13}C isotopes (~1%), the ^{1}H NMR spectrum of a C–H fragment (Figure 4.1) exhibits a central line and two low-intensity satellite lines. Theoretically, the ^{1}H T_1 time of these satellite lines should be shorter than that of the central resonance, owing to the presence of the ^{1}H–^{13}C dipolar coupling. However, for obvious reasons, the objects of ^{1}H relaxation experiments are the central resonances. They correspond to protons attached to the magnetically inactive isotope ^{12}C and show no proton–carbon dipolar contributions. In contrast, ^{13}C isotopes are always attached to ^{1}H and therefore C–H dipole–dipole interactions make one of the major contributions to ^{13}C T_1 rates. Finally, in most cases, dipolar coupling will be effective in nuclear relaxation if DC values are between 10^4 and 10^5 Hz.

The properties of ^{1}H and ^{2}H isotopes predict weakening dipolar coupling on displacement of protons by deuterons. This is why isotopic displacement is often applied in relaxation experiments to reduce or evaluate contributions of the dipole–dipole relaxation [2]. For the same reason, application of deuterated solvents minimizes the solvent effects in ^{1}H NMR relaxation experiments. For example, dipole–dipole interactions between the hydride ligand and deuterons of a solvent contribute only 3% to the ^{1}H T_1 relaxation rate of $HRe(CO)_5$ in C_6D_6 [3].

Figure 1.13 explains the appearance of field fluctuations due to reorientations of dipolar vectors with respect to the direction of the external magnetic field. When these reorientations (or in other words, molecular motions) have large amplitudes and *random* character, then the spectral density function, $J(\omega_0, \tau_C)$, takes the Bloembergen–Purcell–Pound form [1] and the rate of spin–lattice relaxation ($1/T_1$(H...B)) by the heteronuclear dipole–dipole

interactions is:

$$1/T_1(\mathrm{H}\ldots\mathrm{B}) = \mathrm{DC}_{\mathrm{H-B}}\{3\tau_c/(1+\omega_\mathrm{H}{}^2\tau_c{}^2) + 6\tau_c/[1+(\omega_\mathrm{H}+\omega_\mathrm{B})^2\tau_c{}^2) + \tau_c/(1+(\omega_\mathrm{H}-\omega_\mathrm{B})^2\tau_c{}^2]\} \tag{4.4}$$

where ω_H and ω_B are the resonance frequencies of H and B nuclei, respectively. By analogy, the rate of the proton–proton dipole–dipole relaxation is expressed as:

$$1/T_1(\mathrm{H}\ldots\mathrm{H}) = \mathrm{DC}_{\mathrm{H-H}}[\tau_c/(1+\omega_\mathrm{H}{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_\mathrm{H}{}^2\tau_c{}^2)] \tag{4.5}$$

Since the molecular motion correlation time, τ_c, depends on the temperature ($\tau_C = \tau_0 \ \exp(E_a/RT)$), the plots of Equations (4.4) and (4.5) in semilogarithmic coordinates are symmetrical V-shaped curves with minima (Figure 4.2). It is easy to show that in the case of ^{1}H relaxation, the $J(\omega_0, \tau_C)$ term takes a minimal value at:

$$\tau_C = 0.62/\omega_H \tag{4.6}$$

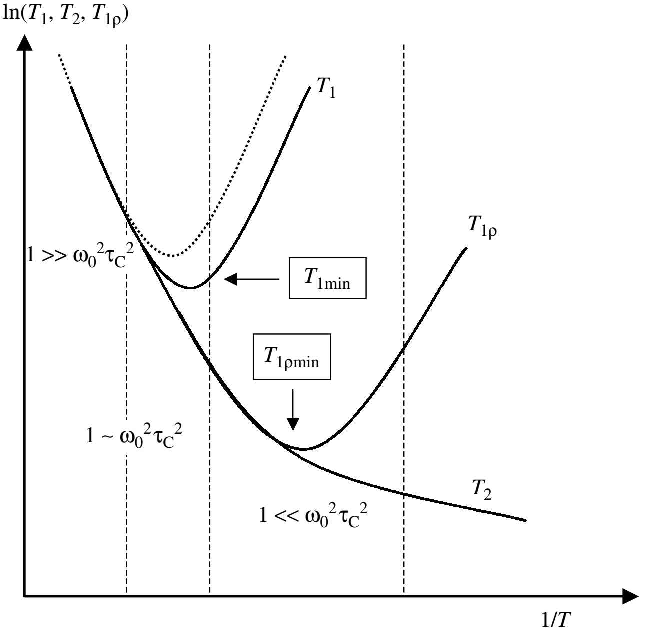


Figure 4.2 Temperature dependences of the dipolar T_1, T_2 and $T_{1\rho}$ relaxation times in semilogarithmic coordinates at the Larmor frequency ω_0. The dashed T_1 curve corresponds to a higher Larmor frequency than ω_0. The regions with $1 \gg \omega_0{}^2\tau_C{}^2$, $1 \sim \omega_0{}^2\tau_C{}^2$ and $1 \ll \omega_0{}^2\tau_C{}^2$ correspond to fast, intermediate and slow molecular motions on the frequency scale of NMR

According to this relationship, the correlation time is proportional to the $1/\omega_H$ and thus the temperature, corresponding to the ^{1}H $T_{1\,min}$ value, increases with increasing the strength of the external magnetic field. In addition, location of T_1 minima on the variable-temperature relaxation curves directly depends on molecular mobility. Therefore, in solutions, where molecular motions are fast, ^{1}H $T_{1\,min}$ times are observed in low-temperature experiments only on relatively bulky molecular systems or highly viscous solvents, for example, glycerin [4]. The power of an effective radiofrequency field, operating in the $T_{1\rho}$ spin-locking experiments, is significantly less than that of the external magnetic field. For this reason, in accordance with Equation (4.6), $T_{1\rho}$ minima should be observed at significantly lower temperatures (Figure 4.2) with respect to $T_{1\,min}$. In practice, $T_{1\rho}$ minima are reached relatively easy in solids where molecular motions are slow. In solutions, these experiments can be successful only in the case of very big molecules.

The left and right wings of the T_1 plots in Figure 4.2 correspond to $\omega_H{}^2\tau_C{}^2 \ll 1$ (known as the extreme narrowing condition or fast motional regime) and $\omega_H{}^2\tau_C{}^2 \gg 1$ (slow molecular motions), respectively. Under these conditions, Equation (4.5) converts to the equations:

$$1/T_1(\mathrm{H}\ldots\mathrm{H}) = (3/2)(\mu_0/4\pi)^2\, \gamma_H{}^4\, \hbar^2\, r(\mathrm{H{-}H})^{-6}\, \tau_c \qquad (4.7)$$

$$1/T_1(\mathrm{H}\ldots\mathrm{H}) = (3/5)(\mu_0/4\pi)^2\, \gamma_H{}^4\, \hbar^2\, r(\mathrm{H{-}H})^{-6}(1/\omega_H{}^2\tau_C) \qquad (4.8)$$

In turn, for minimal ^{1}H T_1 values one can write:

$$1/T_{1\,min}(\mathrm{H}\ldots\mathrm{H}) = 0.427(\mu_0/4\pi)^2\, \gamma_H{}^4\, \hbar^2\, r(\mathrm{H{-}H})^{-6}/\omega_H \qquad (4.9)$$

As seen from Figure 4.2, T_1 times are independent of the working frequency of NMR spectrometers in the extreme narrowing region, while they increase proportionally to ω_0 at low temperatures. Equations (4.7) and (4.8) show that in fast and slow motional regions, the plots of $\ln T_1$ versus $1/T$ are linear and their slopes correspond to activation energies of molecular motions.

Since the mechanisms of spin–lattice and spin–spin nuclear relaxation are different in principle, their temperature dependences are also different. In the case of heteronuclear spin–spin relaxation, the spectral density function, $J(\omega_0, \tau_C)$, takes the form:

$$J(\omega_0, \tau_C) = [4\tau_c + 3\tau_c/(1 + \omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 6\tau_c/(1 + \omega_B{}^2\tau_c{}^2) + \tau_c/(1 + (\omega_H - \omega_B)^2\tau_c{}^2) + 6\tau_c/(1 + (\omega_H + \omega_B)^2\tau_c{}^2)] \qquad (4.10)$$

Combining the $J(\omega_0, \tau_C)$ functions in Equations (4.4) and (4.10) shows that at $\omega_H{}^2\tau_C{}^2 \ll 1$ the T_2 and T_1 times are identical (Figure 4.2). However, on cooling, the T_2 time reduces monotonically. This effect leads to the well-known strong broadenings of NMR signals at low temperatures.

Finally, all these equations are written in terms of a single dipole–dipole contact. The relaxation rates are additive and therefore, in the presence of

a larger number of such contacts, all the dipolar contributions should be summarized:

$$1/T_1{}^{\mathrm{OBS}} = \sum_n 1/T_1 \qquad (4.11)$$

where n is the number of corresponding dipole–dipole contacts.

4.2 How to Reveal the Presence of the Dipolar Mechanism

Dipole–dipole NMR relaxation has two important phenomenological features: (i) T_1 times do not depend on the Larmor frequencies and increase in high-temperature regions; (ii) minimal T_1 values are proportionally to the Larmor frequencies. As we will show below, the spin-rotation and chemical shift anisotropy mechanisms demonstrate another behavior. Therefore, the above-mentioned features can be successfully used to identify the dipole–dipole relaxation. Note, however, that in the presence of different relaxation mechanisms direct evidence for dipole–dipole interactions can be obtained by NOE experiments and measurements of the selective relaxation times.

4.2.1 NOE as a Test for Dipole–Dipole Nuclear Relaxation

By definition, the nuclear Overhauser effect (NOE) is observed for a pair of A/X nuclei if they are coupled by dipole–dipole interactions [4]. The effect consists of perturbation of an equilibrium magnetization, measured for A nuclei as the equilibrium integral intensity of the NMR signal, when X nuclei are irradiated by a radiofrequency field (Figure 4.3). At positive magnetogyric ratios of A and X nuclei, the effect is responsible for an *enhancement* of the A integral intensity.

Since the correlation time of molecular tumbling depends on the temperature, the NOE is also temperature dependent. Figure 4.4 illustrates this dependence for a pair of protons as the plot of the NOE enhancement versus $\omega_0\tau_C$. Increasing the τ_C values (corresponding to decreasing the temperature) leads to reducing the positive NOE enhancement to zero and then, to increasingly negative NOE values. It is known that small molecules are reoriented in nonviscous solutions at the τ_C values of 10^{-10}–10^{-11} s. It is obvious that the NOE enhancements for these molecules should be positive at moderate temperatures. In contrast, big molecules, such as proteins, tumble at τ_C values of 10^{-7} s. In such cases, the NOE is negative.

The NOE magnitudes can be negative if one of the coupled nuclei has a negative magnetogyric ratio, for example, as in the $\{^1H\}/^{15}N$ or $\{^1H\}/^{29}Si$

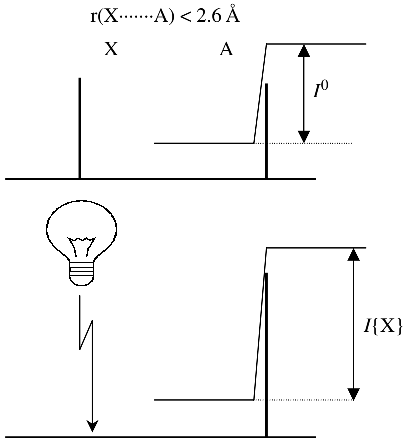


Figure 4.3 NOE enhancement observed for a pair of A/X protons coupled by dipolar interactions and separated by a relatively short internuclear distance where X is the irradiated nucleus and A is the detected one

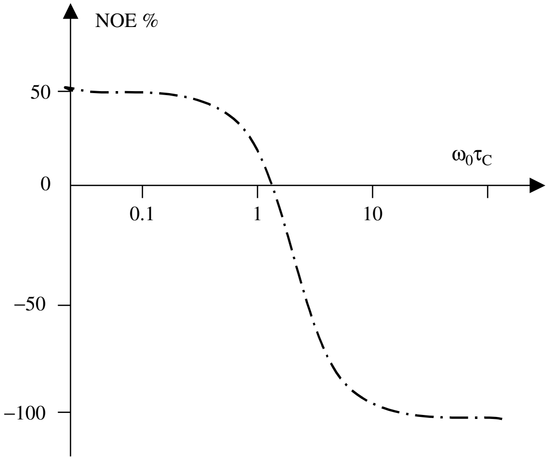


Figure 4.4 Nuclear Overhauser effect, observed in a pair of protons, as a function of the molecular motion correlation times τ_C. Increasing the $\omega_0\tau_C$ values corresponds to decreasing the temperature

pairs. In addition a system consisting of three protons:

$$\text{H(A)}\ldots\text{H(B)}\ldots\text{H(C)} \tag{4.12}$$

also shows an unusual NOE behavior. In fact, the H(A) irradiation results in the *positive* and *negative* NOE enhancement observed for H(B) and H(C) nuclei, respectively.

If the dipole–dipole mechanism dominates in relaxation of A and X nuclei, the NOE observed for X nuclei can be expressed by the ratio:

$$M^X\{A\}/M^X{}_0 = 1 + \gamma_A/2\gamma_X \qquad (4.13)$$

where $M^X\{A\}$ and $M^X{}_0$ are the integral intensities of X nuclei measured in the presence and the absence of the A irradiation, respectively. Equation (4.13) shows that a maximal NOE enhancement, expected for a pair of protons (i.e. at $\gamma_A = \gamma_X = \gamma_H$) is equal to 50%. However, since the strength of dipole–dipole interactions reduces with increasing internuclear distance, the NOE can be observed at proton–proton distances less than 2.6 Å.

The NOE experiments are particularly useful when several relaxation mechanisms operate simultaneously. If X nuclei interact with A nuclei and in addition, with a group of other nuclei, then a combination of T_1 measurements and NOE experiments provide to evaluate the A–X dipole–dipole contribution according to:

$$M^X\{A\}/M^X{}_0 = 1 + (\gamma_A/2\gamma_X) \times (T_1\mathrm{DD(X\text{-}A)})^{-1}/T_1(\mathrm{TOT})^{-1} \qquad (4.14)$$

This situation often takes place in ^{13}C NMR [6] where the NOE measured in ^{13}C and $^{13}C\{^1H\}$ NMR experiments, leads to a reliable evaluation of the dipolar C–H relaxation contributions. Finally note that in practice the NOE experiments can be performed with the help of one-dimensional (with selective saturation of one of the NMR signals) or two-dimensional (for example, NOESY) NMR techniques [7]. In the last case, the cross-peaks, responsible for NOEs (see Figure 1.4), should be analyzed.

As an example of the NOE application, consider the niobium trihydride (Figure 4.5) where the H(X) and H(A) ligands are separated by 1.98 Å. Theoretically, the ^1H spin–lattice relaxation of the H(A) ligand is governed by dipole–dipole interactions with the H(X) ligands and protons in the Cp rings. In addition, dipole–dipole proton–niobium interactions are also effective. A Cp irradiation does not affect intensities of the H(A) and H(X) resonances and thus Cp contributions to T_1(HA) and T_1(HX) times are negligible. In contrast, irradiating the H(X) nuclei leads to a very pronounced

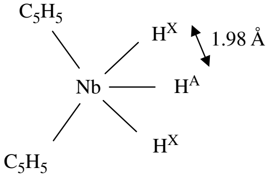


Figure 4.5 The niobium trihydride complex (schematically), containing the lateral (H^X) and central (H^A) hydride ligands. The ligands are spatially separated by 1.98 Å and show ^1H resonances with the chemical shift difference of ~1 ppm (toluene-d_8). Both circumstances provide good conditions for quantitative NOE measurements [8]

NOE observed for the H(A) resonance (Figure 4.6) [8]. The quantitative NOE measurements, in combination with relaxation experiments, give finally a 50% dipole–dipole H(A)–H(X) contribution to the H(A) relaxation rate.

The ^{31}P and ^{31}P{^{1}H} NMR spectra, recorded for the organophosphorus compounds in Figure 4.7, reveal the small (but nonzero) NOE enhancements [9]. These values and the relaxation measurements result in calculations of the dipole–dipole ^{31}P T_1 times (Table 4.1). The ^{1}H–^{31}P coupling is too weak to provide the effective relaxation mechanism for ^{31}P nuclei.

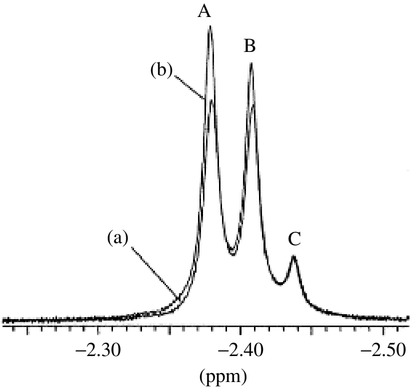
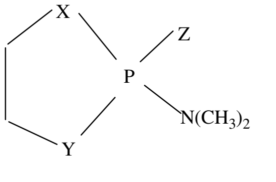


Figure 4.6 H^A resonances in the ^{1}H NMR spectrum of the trihydride Nb complex (see Figure 4.5) and its deuterated derivatives without (a) and with (b) irradiation of the H^X signal in toluene-d_8, at 220 K and 400 MHz; A = $Cp_2NbH^X{}_2H^A$, B = $Cp_2NbH^XD^XH^A$, C = $Cp_2NbD^X{}_2H^A$. (Reproduced with permission from V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. I. Nikonov, D. A. Lemenovskii. *Inorganic Chemistry* 1998; **37**: 279. © 1998 American Chemical Society)



1 X = Y = O, Z = Lone pair

2 X = Y = NCH_3, Z = Lone pair

3 X = Y = NCH_3, Z = BH_3

4 X = O, Y = NCH_3, Z = Lone pair

5 X = O, Y = NCH_3, Z = BH_3

Figure 4.7 Dimethylaminephospholanes and their borane adducts investigated by ^{31}P T_1, T_2 and NOE measurements (Table 4.1)

Table 4.1 Total spin–lattice (T_1), spin–spin (T_2), dipolar (T_1DD) and scalar (T_2SC) ^{31}P relaxation times in compounds 1–5 (Figure 4.7) measured in $CDCl_3$ at room temperature

Compound	T_1 (s)	T_2 (s)	T_2SC (s)	T_1DD (s)
1	10.2 ± 0.1	0.043 ± 0.002	0.043 ± 0.002	1792 ± 100
2	11.8 ± 0.1	0.01 ± 0.0005	0.01 ± 0.0005	242 ± 12
3	11.5 ± 0.3	0.063 ± 0.003	0.063 ± 0.003	471 ± 28
4	10.7 ± 0.3	0.01 ± 0.0005	0.01 ± 0.0005	62.6 ± 4
5	11.06 ± 0.04	0.038 ± 0.001	0.038 ± 0.001	45.3 ± 4

4.2.2 Evaluations of the Dipolar Contributions from Selective and Nonselective T_1 Times

Consider the spin system, consisting of a pair of the A and B protons. The protons are spatially approximated and coupled. Figure 4.8 illustrates the energy states, that come to be combined, and are responsible for a cross-relaxation phenomenon [10]. When an inverting 180° pulse in the inversion recovery experiment excites the B nucleus selectively, then its T_1 time is:

$$1/T_{1\text{sel}}(\text{B}) = 2\text{W}_\text{B} + \text{W}_2 + \text{W}_0 \tag{4.15}$$

where W_B, W_2 and W_0 are probabilities of the corresponding nuclear transitions. If this first 180° pulse is not selective, then:

$$1/T_1(\text{B}) = 2\text{W}_\text{B} + 2\text{W}_2 \tag{4.16}$$

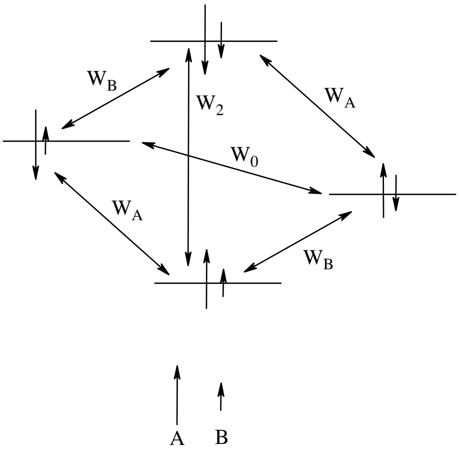


Figure 4.8 Scheme of energy levels for a two-spin AB system where *W* is the probability of the corresponding nuclear transitions

Thus, theoretically, the T_{1sel}/T_1 ratio is equal to 1.5. It is obvious that this value, observed experimentally, will be a good test for a 100% dipolar relaxation of the target nuclei. Smaller T_{1sel}/T_1 values will reveal the presence of additional relaxation mechanisms.

4.3 Intermolecular Dipole–Dipole Interactions

Local magnetic fields, fluctuating in the lattice due to translational molecular motions, lead to relaxation of spins, located in different molecules (intermolecular dipole–dipole interactions). If molecules are spherical and translational molecular motions are fast, then the relaxation rate of I spins, $1/T_1(I)$, is:

$$1/T_1(I) = (\mu_0/4\pi)^2\ (8/45)\ N_S\ \gamma_I{}^2\ \gamma_S{}^2\ \hbar^2\ S(S+1)/D_{IS}\ r(I{-}S) \tag{4.17}$$

where N_S is the concentration of S spins, $r(I-S)$ is the closest internuclear distance and D_{IS} is the translation self-diffusion constant. By definition, this type of nuclear relaxation characterizes molecular mobility or intermolecular interactions. In the context of structural applications, this mechanism is undesirable. In fact, molecular collisions of solute–solute or solute–solvent will shorten relaxation times. In order to reduce these effects, concentrations of investigated solutions should be decreased.

4.4 Electric Field Gradients at Quadrupolar Nuclei

The quadrupole mechanism dominates spin–lattice and spin–spin relaxation of nuclei, having spin numbers > ½ [1]. Distributions of charges at such nuclei are nonspherical (Figure 4.9) and responsible for appearance of nuclear quadrupole moments Q. In this situation, the spins of quadrupole nuclei can interact with not only the external and local magnetic fields, but also with any *electric field gradients* at these nuclei. Most of quadrupolar nuclei (for example, ^{81}Br, ^{127}I or ^{35}Cl) have large quadrupole moments. These nuclei become objects of nuclear quadrupole resonance (NQR) studies. By analogy with NMR, NQR experiments are based on quantized energy levels, corresponding to different orientations of quadrupole moments Q with respect to the electric field gradients (EFG).

The EFG (for example, eq_{ZZ}, directed along a chemical bond) is expressed via the electrostatic potential V as:

$$eq_{ZZ} = \partial^2 V/\partial_Z^2 \tag{4.18}$$

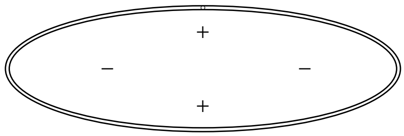


Figure 4.9 Schematic presentation of a non-spherical charge distribution responsible for appearance of the nuclear quadrupole moment

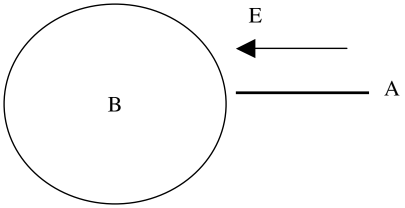


Figure 4.10 A non-homogeneous electric field, E (schematically), changing along the chemical bonds, A–B, and characterized by the eq_{ZZ} values

Thus, the EFG characterizes a non-homogeneous electric field E, changing along this chemical bond (see atoms A and B in Figure 4.10). The electrostatic potential V is a scalar magnitude. In contrast, the electric field gradient is expressed mathematically as a tensor:

$$\begin{vmatrix} eq_{XX} & 0 & 0 \\ 0 & eq_{YY} & 0 \\ 0 & 0 & eq_{ZZ} \end{vmatrix} \tag{4.19}$$

where the off-diagonal elements are equal to zero. By convention, the largest element of the EFG tensor, eq_{ZZ}, is always oriented along the A–B bond (the Z-axis). Finally, according to the theory of electrostatic interactions, the trace of the tensor ($q_{ZZ} + q_{YY} + q_{XX}$) should be equal to zero.

4.5 Nuclear Quadrupole Coupling Constant as Measure of the Electric Field Gradient

The energy of interactions between the nuclear quadrupole moments Q and the EFG is expressed through the nuclear quadrupole coupling constant (NQCC) [11]:

$$\text{NQCC} = \text{e}^2\text{q}_{zz}Q/h \tag{4.20}$$

where eq_{ZZ} is the principal component of the EFG tensor, e is the elementary charge ($1.6021773 \times 10^{-19}$ C) and NQCC is measured in frequency units and is of the order of 10^6–10^9 Hz. Thus, the NQCC is a measure of the 'size' of the

EFG. A spatial extension or 'shape' of the EFG is defined via the asymmetry parameter η:

$$\eta = |eq_{XX} - eq_{YY}|/eq_{ZZ} \quad (4.21)$$

When the *XX* and *YY* components are equal (i.e. $eq_{XX} = eq_{YY}$ and $\eta = 0$), then the electric field gradient is axially symmetric.

Shapes and sizes of the electric field gradients at nuclei depend strongly on the symmetry of charge distributions around these nuclei [12, 13]. Figure 4.11 helps to rationalize large variations in NQCC values, shown in Table 4.2. For example, a symmetric charge distribution at the ^{14}N nuclei in $NH_4^+Cl^-$ reduces the NQCC value to 0.016 MHz compared with 0.9 or even 3.98 MHz in such compounds as $EtONO_2$ or $MeNH_2$, respectively. The NQCC value is close to zero at the deuterium ligand in solid hydride PdD or at ^{11}B nuclei in the BH_4^- ions again due to the fully symmetric charge distributions.

On a semiquantitative level, the electric field gradient at any quadrupolar nucleus can be expressed as the sum of nuclear and electronic terms:

$$eq_{ZZ} = +\sum_n K_n(3z_n^2 - r_n^2)/r_n^5 - e\langle\psi^*|\sum_i(3z_i^2 - r_i^2)/r_i^5|\psi\rangle \quad (4.22)$$

where *K* and *e* are charges on the neighboring nuclei and electrons, respectively, and r_n and r_i are the corresponding distances. Thus, the electric field gradient at the A nucleus in the A–B bond (Figure 4.10) depends on the B charge as well as the A–B bond length. In other words, the NQCCs characterize the A–B bonding modes.

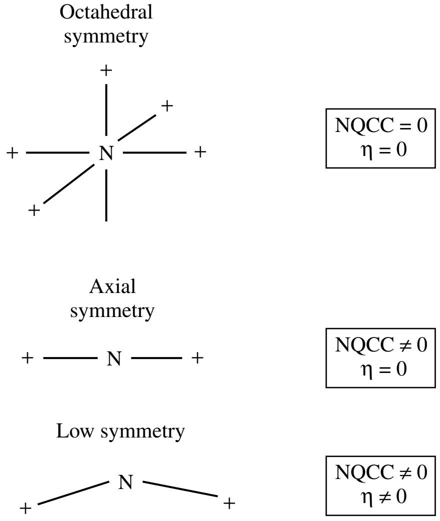


Figure 4.11 NQCC and η variations as a function of the charge distribution symmetry around the registered nuclei N

Table 4.2 NQCC variations for ^{17}O, ^{14}N, ^{2}H and ^{11}B

Compound	Nucleus	NQCC (MHz)
O_2	^{17}O	−8.42
CO	^{17}O	4.43
$MoO_4{}^{2-}$	^{17}O	0.7
$NaNO_3$	^{14}N	0.745
CH_3CN	^{14}N	4.00
$MeNH_2$	^{14}N	3.98
$EtONO_2$	^{14}N	0.9
NH_4Cl	^{14}N	0.016
solid PdD	^{2}H	0.000
$BD_3\ NH_3$	^{2}H	0.105
$BH_4{}^{-}$	^{11}B	0.0

4.6 Quadrupole Relaxation

Spins I of quadrupolar nuclei, placed in an external magnetic field, interact with the electric field gradients, eq_{ZZ}, oriented usually along chemical bonds. Random rotational reorientations of these bonds lead to the appearance of fluctuating magnetic fields. Under these conditions, the spin–lattice relaxation time, $T_1(Q)$, is:

$$1/T_1(Q) = (3/50)\pi^2(2I+3)(I^2(2I-1))^{-1}(e^2q_{zz}Q/h)^2(1+\eta^2/3) \times (\tau_c/(1+\omega_Q{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_Q{}^2\tau_c{}^2)) \qquad (4.23)$$

where η is the asymmetry parameter of the electric field gradient and I is the nuclear spin. Table 4.3 lists $T_1(Q)$ times, measured for some quadrupolar nuclei in solutions at room temperature. The $T_1(Q)$ times vary over very large ranges and depend strongly on the nature of nuclei (values of quadrupole moments Q) and the symmetry of their environments. For example, in spite of the big quadrupole moment of ^{14}N nuclei, their environment in the compound $Me_4{}^{14}NBr$ is fully symmetric and the ^{14}N T_1 time is greatly increased (up to 10^4 ms). In contrast, the NH_3 groups in the complex $(Co(NH_3)_6)(ClO_4)_3$ show a very short ^{14}N T_1 time (0.3 ms). Similar tendencies are observed for ^{127}I and ^{35}Cl nuclei (compare compounds SnI_4 and $IF_6{}^{+}$ or HCl and $ClO_4{}^{-}$, respectively).

As in the case of dipole–dipole relaxation, temperature dependences of T_1(Q) times are V-shaped and symmetric in semilogarithmic coordinates. When $\tau_C = 0.62/\omega_Q$, they also go through minima. In the region of fast molecular motions (high-temperature zones) Equation (4.23) converts to:

$$1/T_1(Q) = 0.3\pi^2(2I+3)[I^2(2I-1)]^{-1}(e^2q_{zz}Q/h)^2(1+\eta^2/3)\tau_c \qquad (4.24)$$

Table 4.3 Quadrupole nuclear moments (Q) and the room-temperature $T_1(Q)$ times of some quadrupolar nuclei measured in solution

Compound	Nucleus (Q) (10^{28}Q/m^2)		$T_1(Q)$ (ms)
HBr	^{81}Br	(0.31)	14.2×10^{-3}
PBr_3	^{81}Br		0.3×10^{-3}
SnI_4	^{127}I	(−0.79)	0.15×10^{-3}
IF_6^+	^{127}I		1
$CFCl_3$	^{35}Cl	(−0.10)	38.3×10^{-3}
HCl	^{35}Cl		0.8
ClO_4^-	^{35}Cl		270
MeNC	^{14}N	(1×10^{-2})	1220
Me_4NBr	^{14}N		10^4
$(Co(NH_3)_6)(ClO_4)_3$	^{14}N		0.3
closo-2,4-$C_2B_5H_7$	^{11}B	(4.1×10^{-2})	38.6–68.3
nido-$B_{10}H_{14}$	^{11}B		4.8–17.3
$C_6D_5CD_3$	^{2}H	(2.8×10^{-3})	5×10^3
2-benzamido-4,5-D_2-norborneol	^{2}H		50
D_2			
Ortho-hydrogen	^{2}H		200
Para- hydrogen			3910
AsH_3	^{75}As	(0.29)	$50–100 \times 10^{-3}$

Since in mobile liquids and solutions the molecular correlation times τ_c are between 10^{-11} and 10^{-12} s, Equation (4.24) shows that the $T_1(Q)$ relaxation times are primarily dictated by NQCC values.

Finally, it must be emphasized that, in spite of the principal difference between quadrupolar and dipolar coupling, the T_1 behavior in both cases is very similar. In fact, $T_1(Q)$ times are independent of the working frequencies of NMR spectrometers in high-temperature regions. Minimal $T_1(Q)$ times increase proportionally to the Larmor frequency. Note, however, that in contrast to nuclei with spins $I = 1/2$, relaxing by different mechanisms, the relaxation of quadrupolar nuclei is always dominated by quadrupolar interactions, particularly in asymmetric nuclear environments.

Bibliography

1. A. Abragam, *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford at the Clarendon Press: New York, 1985.
2. D. G. Gusev, R. L. Kuhlman, K. B. Renkema, O. Eisenstein, K. G. Caulton. *Inorganic Chemistry* 1996; **35**: 6775.
3. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.
4. N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound. *Physical Review*, 1948; **73**: 679.

5. J. Noggle, R. E. Schirmer. *NOE*. Academic Press: London, 1971.
6. L. Sturz, A. Dolle. *Journal of Physical Chemistry A* 2001; **105**: 5055.
7. H. Friebolin. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH: Weinheim, 1991.
8. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. I. Nikonov, D. A. Lemenovskii. *Inorganic Chemistry* 1998; **37**: 279.
9. J. Peralta-Cruz, V. I. Bakhmutov, A. Ariza-Castolo. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2001; **39**: 301.
10. B. K. Hunter. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Oxford University Press: Oxford, New York, 1993.
11. J. A. S. Smith. *Chemical Society Reviews* 1986; **15**: 225.
12. C. T. Farrar. *An Introduction to Pulse NMR Spectroscopy*. Farragut Press: Chicago, 1987.
13. V. I. Bakhmutov. In: R. Poli, M. Peruzzini (eds). *Deuterium NMR Relaxation as a Method for the Characterization and Study of Transition Metal Hydride Systems in Solution*, in *Recent Advances in Hydride Chemistry*. Elsevier: Amsterdam, London, New York, Paris, Tokyo, 2001; 375–390.

5 Relaxation by Chemical Shift Anisotropy, Spin–Rotation Relaxation, Scalar Relaxation of the Second Kind and Cross-mechanisms

5.1 Relaxation by Chemical Shift Anisotropy 59
5.2 Spin–Rotation Relaxation 63
5.3 Interference Mechanisms of Nuclear Relaxation 64
5.4 Scalar Relaxation of the Second Kind 65
Bibliography 67

This chapter concerns the mechanisms of nuclear relaxation, which are not associated directly with molecular structures. Nevertheless studies of relaxation by chemical shift anisotropy and scalar relaxation of the second kind allow one to obtain important NMR parameters ($\Delta\sigma$- and J-constants) which are usually masked in NMR spectra. In turn, these spectral parameters depend on electronic structures of investigated compounds. In addition, the mechanisms considered in this chapter can give remarkable contributions to relaxation rates studied for structural reasons. It is obvious that knowledge of the factors controlling these mechanisms helps one to evaluate, for example, dipolar relaxation contributions, used for structural conclusions.

5.1 Relaxation by Chemical Shift Anisotropy

The chemical shift δ in NMR spectra is a measure of *electron screening* of nuclei, placed in an external magnetic field B_0. For this reason, the chemical

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov
© 2004 John Wiley & Sons, Ltd ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

shift is often reformulated as a *screening constant* σ:

$$\sigma = -\delta \tag{5.1}$$

Electrons, surrounding nuclei, circulate by action of the applied external magnetic field B_0, creating a new magnetic field B_E. The direction of this field is opposite to the field B_0. As a result, a local magnetic field B_{Loc}, is produced:

$$B_{Loc} = B_0 - B_E \tag{5.2}$$

It is obvious that, under these conditions, the NMR signal can be registered if the irradiating frequency is shifted.

According to the theory of electronic screening, the constant σ is a sum of three principal terms: the diamagnetic term σ^{local}(dia), connected with the circulation of unperturbed spherical (s) electrons, the paramagnetic term σ^{local}(para), resulting from perturbed nonspherical electrons and the term σ^*, caused by the magnetic anisotropy of neighboring groups [1]. Combinations of these terms lead to large variations of chemical shifts for different nuclei (Table 5.1).

The σ constants are three-dimensional magnitudes, characterized by σ_{XX}, σ_{YY} and σ_{ZZ} components, shown in Figure 5.1. Usually, these components are not identical, and thus the screening constants are anisotropic. The *chemical shift anisotropy* $\Delta\sigma$ is defined via the expression:

$$\Delta\sigma = \{2\sigma_{ZZ} - (\sigma_{XX} + \sigma_{YY})\}/3 \tag{5.3}$$

In mobile liquids or solutions, the high-amplitude molecular motions average the σ_{XX}, σ_{YY} and σ_{ZZ} components, providing measurements of only *isotropic* screening constants σ (ISO) (or *isotropic* chemical shifts δ (ISO)):

$$\sigma(\text{ISO}) = (1/3)(\sigma_{XX} + \sigma_{YY} + \sigma_{ZZ}) \tag{5.4}$$

Table 5.1 Ranges of chemical shifts (SCS) for different nuclei [2, 3]

Nucleus	SCS (ppm)*
^{1}H	−50–18**
^{11}B	−130–95
^{13}C	−300–250
^{19}F	−250–400
^{31}P	−125–500
^{15}N	−500–850
^{195}Pt	−1370–12000

*Positive values correspond to a high field displacement

**Including transition and nontransition metal hydrides

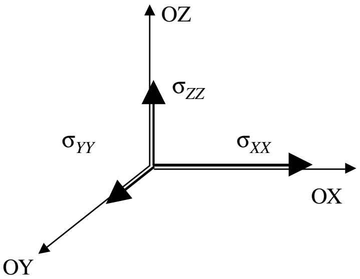


Figure 5.1 The σ_{ZZ}, σ_{XX} and σ_{YY} components of three-dimensional screening constants σ

In solids, molecular motions are slow or very restricted. Therefore, the σ_{XX}, σ_{YY}, σ_{ZZ} components and also chemical shift anisotropies can be calculated directly from static NMR patterns [4] dependent on the symmetry of screening tensors. Figure 5.2 illustrates a solid-state NMR signal, typical of the axially symmetrical screening tensor where:

$$\sigma_{XX} = \sigma_{YY} \neq \sigma_{ZZ} \tag{5.5}$$

When the tensor of magnetic screening has a lower symmetry (i.e. $\sigma_{XX} \neq \sigma_{YY} \neq \sigma_{ZZ}$) lineshapes become more complex.

Chemical shift tensors and $\Delta\sigma$ values, determined for ^{14}N and ^{19}F nuclei in the solid state, are shown in Table 5.2 [3]. It is seen that chemical shift anisotropies of these nuclei are significant, and even comparable with the scales of chemical shifts (see Table 5.1). This is not a rule, but it provides

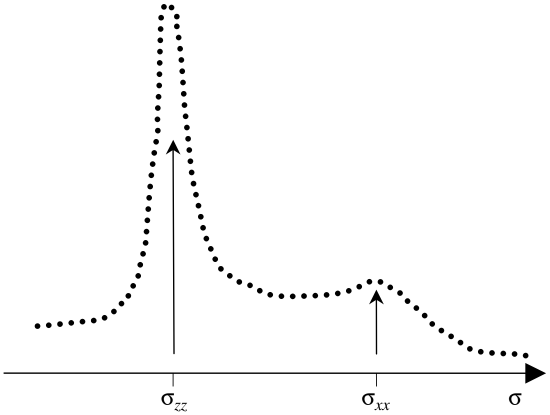


Figure 5.2 Lineshape of a solid-state NMR resonance with an axially symmetrical screening tensor: $\sigma_{ZZ} \neq \sigma_{XX} = \sigma_{YY}$. The resonances are typically observed for C=O groups in the static solid state $^{13}C(^{1}H)$ NMR spectra

Table 5.2 Components of screening tensors and the $\Delta\sigma$ values (ppm) for some nuclei, measured in the solid state

Compound	σ_{ZZ}	σ_{YY}	σ_{XX}	$\Delta\sigma$
$^{14}NH_3$	237.3	278.0	278.0	−44.3
$Me^{14}NC$	370	10	10	360
$HC^{14}N$	348	−215	−215	563
$C_6{}^{19}F_6$	465.9	310.8	310.8	155.1
$Xe^{19}F_4$	528.5	58.5	58.5	470

an estimate of the role of chemical shift anisotropy in relaxation of heavy nuclei. For example, the $\Delta\sigma$ values of carbonyl groups reach 200 ppm and their influence on ^{13}C relaxation is obvious.

Random molecular motions cause fluctuations of local magnetic fields, created by chemical shift anisotropies, and then the CSA relaxation rates, $1/T_1(\text{CSA})$, is:

$$1/T_1(\text{CSA}) = (1/15)\gamma_I{}^2 B_0{}^2(\Delta\sigma)^2[2\tau_c/(1+\omega_I{}^2\tau_c{}^2)] \quad (5.6)$$

Simple estimations show that this mechanism is particularly effective for such nuclei as ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F and ^{31}P, having the large CSA values. However, at the extremely high magnetic fields, used in modern NMR experiments, this mechanism can become important, even for protons with relatively low $\Delta\sigma$ values ($\sim$ 20 ppm).

According to Equation (5.6), under conditions of fast molecular motion (i. e. $\omega^2\tau_C{}^2 \ll 1$) the CSA nuclear relaxation is *field dependent* and $T_1(\text{CSA})$ times decrease with increasing the $B_0{}^2$. This effect can be used as a good test for the presence of CSA relaxation. Table 5.3 demonstrates the field-dependent spin–lattice relaxation rates measured for ^{13}C nuclei in fullerene molecules C_{60} in chlorobenzene-d_5 [3]. It is obvious that in the absence of protons, as sources of dipole–dipole interactions, the CSA mechanism becomes dominant, providing >67% of relaxation at high magnetic fields, even at high temperatures.

The CSA spin–spin relaxation rate, expressed via:

$$1/T_2(\text{CSA}) = (1/90)\gamma_I{}^2 B_0{}^2(\Delta\sigma)^2[8\tau_c + 6\tau_c/(1+\omega_I{}^2\tau_c{}^2)] \quad (5.7)$$

is also field dependent and proportional to $B_0{}^2$ under conditions of fast molecular motion. Combining Equations (5.6) and (5.7) leads to a ratio: $T_1(\text{CSA})/T_2(\text{CSA}) = 7/6$. This ratio, obtained experimentally, is an additional test for domination of the CSA mechanism in nuclear relaxation.

Table 5.3 Field-dependent spin–lattice relaxation rates of ^{13}C nuclei in a chlorobenzene-d_5 solution of fullerene C_{60}. R_1, R_1^{CSA} and R_1^{SR} are total, CSA and SR relaxation rates, respectively (s^{-1})

T(K)	$R_1 \times 10^2$ 9.4/4.7 T	$R_1^{CSA} \times 10^2$ 9.4/4.7 T	$R_1^{SR} \times 10^3$ 9.4/4.7 T	CSA(%) 9.4/4.7 T	SR(%) 9.4/4.7 T
273	2.44/6.22	2.42/6.06	0.16/0.16	99/97	1/3
288	2.00/6.19	1.84/4.60	1.59/1.59	92/74	8/26
303	1.72/5.79	1.52/3.80	1.99/1.99	88/66	12/34
318	1.47/5.36	1.25/3.11	2.25/2.25	85/58	15/42
333	1.23/6.16	0.82/2.05	4.11/4.11	67/33	33/67

5.2 Spin–Rotation Relaxation

The spin-rotation mechanism (SR) makes a remarkable contribution to nuclear relaxation in relatively small molecules, undergoing fast rotations in *nonviscous* media. Note that electrons in the molecules create magnetic moments, even in the absence of external magnetic fields. Then, fast rotational molecular reorientations result in the spin–rotation relaxation rate:

$$1/T_1(\mathrm{SR}) = I_r^2 C^2 / 9\hbar^2 \, \tau_c \qquad (5.8)$$

where I_r is the molecular inertia moment, C is the spin–rotation constant, measured in frequency units, and τ_c is the molecular motion correlation time. It must be emphasize that this simple relationship is valid only for spherical molecules. Equation (5.8) shows that the effectiveness of the SR mechanism depends on C values. These values are significant for heavy nuclei (^{31}P, ^{19}F etc). For example, in the case of ^{19}F nuclei, the C constants can reach 2000 Hz.

Inspection of Equation (5.8) reveals a unique feature of the spin–rotation mechanism: $T_1(SR)$ *times decrease with increasing the temperature*. This effect is a good test for the presence of SR relaxation.

As we have shown in Chapter 4, proton–phosphorus dipole–dipole interactions do not affect the ^{31}P T_1 times measured for the molecules shown in Figure 4.7. Experiments at magnetic fields of 6.3 and 9.3 T do not reveal the presence of a contribution of the CSA mechanism because the ^{31}P T_1 times are independent of the external magnetic field. At the same time, on heating, the ^{31}P T_1 values reduce (Table 5.4) and hence the spin–rotation mechanism dominates phosphorous relaxation [5].

As it has been mentioned, in the absence of intensive dipole–dipole interactions in the fullerene molecules C_{60}, the CSA mechanism dominates ^{13}C T_1 relaxation at a magnetic field of 9.4 T (Table 5.3). However, the situation changes at lower magnetic field (4.7 T) and higher temperatures. According to the theory, the SR contribution increases with the temperature and, for example, at 333 K this mechanism provides 67% of the ^{13}C T_1 relaxation rate.

Table 5.4 Total ^{31}P T_1 times, measured in benzene-d_6 solutions of compounds 1–5 (see Figure 4.7)

Compound	^{31}P T_1 (s) 295/338 K
1	$10.2 \pm 0.1/6.8 \pm 0.3$
2	$11.8 \pm 0.1/10.5 \pm 0.1$
3	$11.5 \pm 0.3/8.6 \pm 0.3$
4	$10.7 \pm 0.1/8.3 \pm 0.2$
5	$11.1 \pm 0.1/7.7 \pm 0.2$

5.3 Interference Mechanisms of Nuclear Relaxation

By definition, relaxation rates are additive magnitudes. When various relaxation mechanisms operate simultaneously (for example, the dipole–dipole, chemical shift anisotropy and spin–rotation pathways), the corresponding contributions should be summarized to give the total relaxation rates, $1/T_1$(tot):

$$1/T_1(\text{tot}) = 1/T_1(\text{DDI}) + 1/T_1(\text{CSA}) + 1/T_1(\text{SR}) \tag{5.9}$$

All the contributions in Equation (5.9) are independent and can be separated by the appropriate spectral or chemical procedures (see below). However, two mechanisms of different nature can undergo interference in the so-called cross-correlation mechanism. Such interference is often observed for the dipole–dipole and CSA interactions. For example, the cross-correlation between the ^{15}N CSA and $^{15}N-^{1}H$ dipole–dipole interactions leads to differential transverse relaxation, measured for two components of ^{15}N doublets [6].

Theoretically, the interference relaxation pathway can operate, even in a pair of protons. If these protons are separated by internuclear distance r(H–H) and molecular tumbling is fast, the cross-relaxation term, $1/T_1$(DDI, CSA), is expressed as a function of the dipolar relaxation rate, R(DDI) (equal to $1/T_1$(DDI):

$$1/T_1(\text{DDI, CSA}) = -(4\pi/5\sqrt{3})(3\cos^2\Theta - 1)(\nu_0\Delta\sigma) \times R(\text{DDI})/\{(\mu_0/4\pi)\gamma_H{}^2\hbar/r(\text{H–H})^3\} \tag{5.10}$$

where ν_0, μ_0, γ_H, $\hbar$ and $\Delta\sigma$ are the known physical parameters and Θ is the angle between the r(H–H) vector and the principal axis of the chemical shift tensor [7] (see Figure 5.3). It is easy to show that when the principal axis is perpendicular to the r(H–H) vector and r(H–H) = 2.4 Å, $\Delta\sigma$ = 26 ppm and

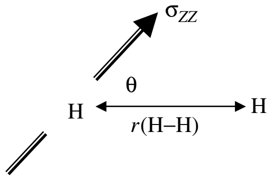


Figure 5.3 Angle Θ between the internuclear H–H vector and the principal axis of the chemical shift tensor, σ_{ZZ}, determining values of relaxation contributions from interference of the dipole–dipole and CSA mechanisms

$\nu_0 = 400$ MHz, Equation (5.10) converts to the ratio:

$$1/T_1(\text{DDI, CSA}) = 0.3\, R(\text{DDI}) \tag{5.11}$$

Thus, the DDI/CSA interference contribution can reach 30% of the dipole–dipole relaxation rate at strong magnetic fields and big $\Delta\sigma$ values. Note that the presence of the interference DDI/CSA terms cannot be established experimentally by standard inversion recovery experiments. In such cases, one can recommend application of pulse sequences [8]:

$$180^\circ - \tau - 20^\circ \tag{5.12}$$

5.4 Scalar Relaxation of the Second Kind

Scalar interactions affect the spin–spin relaxation of A nuclei, which are coupled by X nuclei, when the A–X coupling is time dependent. Phenomenologically, scalar relaxation of the second kind (SRSK) appears as an additional broadening of NMR signals. Figure 5.4 demonstrates a typical ^{1}H resonance, observed usually for HNR_2 or H_2NR amino groups. In accordance

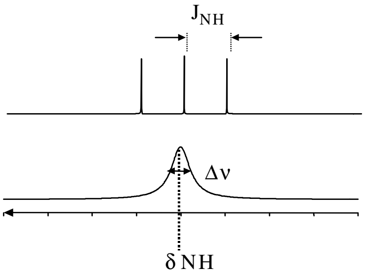


Figure 5.4 The shape of a ^{1}H NMR signal, observed for HNR_2 or H_2NR groups in the absence (upper part) and presence (lower part) of proton scalar relaxation of the second kind

with the well-known rule, the ^{1}H resonance should show a 1:1:1 triplet with $^{1}J(^{1}H{-}^{14}N)$ constant of $\simeq$ 60 Hz. However, owing to fast relaxation of ^{14}N nuclei (as fast flip–flop motions of ^{14}N spins during a detection period at the proton frequency) this triplet transforms to a broadened singlet.

Usually, the linewidth $\Delta\nu^{SRSK}$ for a resonance of A nuclei, coupled with X nuclei, depends on the T_2(SRSK) time:

$$\Delta\nu^{SRSK} = 1/\pi\ T_2(\mathrm{SRSK}) \tag{5.13}$$

where the rate of spin–spin relaxation is:

$$1/T_2(\mathrm{SRSK}) = (8/3)\pi^2 J^2(\mathrm{AX}) \times I_X(I_X+1)T_{1X}/\{1+(\omega_X-\omega_A)^2 T_{1X}{}^2\} \tag{5.14}$$

Thus, the spin–spin coupling constants J(AX) are 'masked' by linewidths, controlled, in turn, by the spin–lattice relaxation times T_1(X). It is obvious that these masked J(AX) constants can be determined if the T_{1X} values are known, and vice versa.

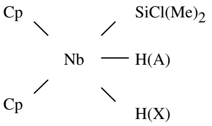
The SRSK mechanism plays an important role in relaxation of nuclei, coupled with quadrupolar nuclei, for example, in ^{1}H–^{11}B, ^{13}C–^{14}N and ^{31}P–^{14}N pairs, where ^{1}H, ^{13}C and ^{31}P are target nuclei. The last case is illustrated by the data in Table 4.1. As it is seen, the ^{31}P T_2 times are strongly shorter than ^{31}P T_1. Since in solutions $T_1 = T_2$, a $T_2 < T_1$ ratio directly shows the presence of the SRSK mechanism. The contribution of this mechanism can be obtained by:

$$1/T_2(\mathrm{SRSK}) = 1/T_1 - 1/T_2 \tag{5.15}$$

According to the data in Table 4.1, scalar interactions completely dominate the ^{31}P spin–spin relaxation.

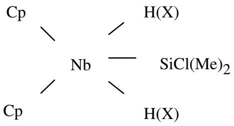
The hydride ligands in complexes 1–3 [9] (Figure 5.5) are adjacent to the rapidly relaxing ^{93}Nb quadrupolar nuclei, which could cause scalar coupling. In accord, the hydride resonances are strongly broadened (Table 5.5) and the observed linewidths, $\Delta\nu^{obs}$, do not correspond to T_1 times. In fact, $\Delta\nu^{obs} > 1/\pi T_1$. Moreover, the $\Delta\nu^{obs}$ values increase with the temperature. Note that this effect directly follows from Equation (5.14) at $1 \gg (\omega_{Nb}-\omega_H)^2 T_{1Nb}{}^2$. The SRSK $\Delta\nu^{Nb-H}$ broadenings, caused by the ^{93}Nb–^{1}H coupling, can be calculated as $\Delta\nu^{Nb-H} = \Delta\nu^{obs} - \Delta\nu$, where $\Delta\nu = 1/\pi T_1$. It is obvious that the H(A) resonances are broadened to a greater extent, owing to the larger $^{1}J(^{1}H{-}^{93}Nb)$ spin–spin coupling constants. Then, the $^{1}J(^{1}H{-}^{93}Nb)$ values (Figure 5.5) can be estimated via Equation (5.14) where the T_{1X} time (equal to $T_1(^{93}Nb)$) takes a value of 2×10^{-5} s measured for Cp_2NbH_3 at room temperature.

Finally, it should be emphasized that the broadening effects caused by the SRSK mechanism can be successfully used for line assignments in NMR spectra.



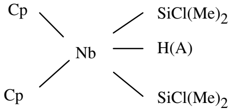
1

$\delta(H^A) = -4.47$ ppm
$\delta(H^X) = -4.27$ ppm
$J(H^X\text{-Nb}) = 46$ Hz
$J(H^A\text{-Nb}) = 109$ Hz



2

$\delta(H^X) = -4.64$ ppm
$J(H^X\text{-Nb}) = 72$ Hz



3

$\delta(H^A) = -5.11$ ppm
$J(H^A\text{-Nb}) = 126$ Hz

Figure 5.5 Structures and ^{1}H NMR parameters of Nb hydride complexes: the $^1J(^1H-^{93}Nb)$ spin–spin coupling constants are determined on the basis of linewidths and T_1 times measured for the hydride resonances (Table 5.5)

Table 5.5 Temperature dependences of line widths $\Delta\nu$ (Hz) and relaxation times T_1 (s), measured in toluene-d_8 at 400 MHz, for the hydride resonances in Nb complexes 1–3 (Figure 5.5)

Compound	$\Delta\nu^{obs}(H^X)/\Delta\nu^{Nb-H}(H^X)$	$\Delta\nu^{obs}(H^A)/\Delta\nu^{Nb-H}(H^A)$	$T_1(HX)/T_1(HA)$	T(K)
1	12.4	Very broadened		340
	4.8/4.4	25.0/24.7	0.903/0.954	294
	4.4/3.1	11.0/9.8	0.241/0.269	240
	5.2/2.4	7.0/4.5	0.113/0.126	220
2	26.0			340
	11.2/10.9		1.368	294
	5.2/4.2		0.368	240
	4.7/2.9		0.178	220
	4.0/1.4		0.125	200
3		32.6/32.3	1.274	298
		23.6/23.0	0.174	220

Bibliography

1. B. K. Hunter. *Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy*. Oxford University Press: Oxford, New York, 1993.
2. J. B. Lambert, F. G. Riddel. *The Multinuclear Approach to NMR Spectroscopy*, by Ed. Reidel D, Publishing Company, Boston, 1982.

3. N. H. Martin, M. H. Issa, R. A. McIntyre, A. A. Rodriguez. *Journal of Physical Chemistry A* 2000; **104**: 11278.
4. M. J. Duer (ed.) *Solid State NMR Spectroscopy* Blackwell: Oxford, 2002.
5. J. Peralta-Cruz, V. I. Bakhmutov, A. Ariza-Castolo. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2001; **39**: 301.
6. C. Wang, A. G. Palmer. *Magnetic Resonance Chemistry* 2003; **41**: 866.
7. S. Aime, W. Dastru, R. Gobetto, A. Viale. NMR relaxation studies of polynuclear hydride derivatives. In: R. Poli, M. Peruzzini (eds), *Recent Advances in Hydride Chemistry* 2001; 351–374.
8. C. Dalvit, C. Bodenhausen. *Chemical Physics Letters* 1989; **161**: 554.
9. V. I. Bakhmutov, J. A. K. Howard, D. A. Kenn *et al*. *Journal of the Chemical Society Dalton Transaction* 2000; 1631.

6 Nuclear Relaxation in Molecular Systems with Anisotropic Motions

6.1 Spin–Lattice Nuclear Relaxation in Ellipsoidal Molecules: Temperature Dependences of T_1 Times 70
6.2 How to Reveal Anisotropic Molecular Motions in Solution 74
6.3 Nuclear Relaxation in the Presence of Correlation Time Distributions 76
Bibliography 80

Nuclear relaxation is a direct way of understanding dynamic processes in condensed matter at a molecular level, and of deducing the basic connectivity between primary structure and molecular motions, and hence the mechanical properties of molecular systems. For these reasons, this method is widely used in spite of nontrivial separations of relaxation contributions from translational, rotational and internal motions in liquids or even in the solid state. In addition, nuclear relaxation is a non-perturbing method for studying molecular reorientations because the target nuclei usually occur naturally in the compounds investigated (for example, ^{1}H, ^{19}F, ^{31}P) or they can be substituted for ^{2}H, ^{13}C or ^{15}N nuclei without perturbation of the dynamics.

The frequency scale of motions available to investigators, as a function of the magnetic field strength, is very large, from 10^2 Hz (slow motions) to 10^{12} Hz (fast motions) [1]. It is obvious that rates of motions depend on the nature of molecules, their size and the physical properties of the medium. For example, polymer systems show the widest spectrum of molecular motions. Local reorientations in such systems occur at frequencies of the order of 10^9 Hz via conformational transitions. Internal rotations of attached groups occur at frequencies 10^9–10^{10} Hz. Restricted librational motions with amplitudes of 30°–60° occur at frequencies of 10^{11}–10^{12} Hz and, finally, overall molecular tumbling occurs at frequencies of 10^5–10^7 Hz.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

Molecular motions are not the principal topic of this book. Nevertheless, we use different theoretical approaches, developed for an adequate description of molecular reorientations, in order to show how character of motions affects relaxation times measured experimentally. Mathematically the influence of the molecular motions on times of nuclear relaxation is expressed via the spectral density function $J(\omega, \tau_C)$. If molecular motions are fully isotropic, as in the case of spherical molecules, the $J(\omega, \tau_C)$ function takes the Bloembergen–Purcell–Pounds′ form (see Equations (4.4), (4.5) and (4.23), corresponding to the symmetric V-shaped plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$. However, motions of real molecules are anisotropic and complex, particularly in the case of polymer systems. In this situation, description of motions requires modifications of the spectral density functions $J(\omega, \tau_C)$ which are illustrated in this chapter with the help of the simplest anisotropic motional models.

6.1 Spin–Lattice Nuclear Relaxation in Ellipsoidal Molecules: Temperature Dependences of T_1 Times

Rotational molecular reorientations in solutions of many nonspherical molecules are similar to those of a symmetrical ellipsoid in a continuous medium (Figure 6.1). Ellipsoidal molecules have two principal rotational directions with different moments of inertia. For this reason, their motions are characterized by two molecular motion correlation times $\tau_\perp$ and $\tau_\parallel$ (or the corresponding diffusion coefficients) and two activation energies. A good chemical example of such molecules is the bipyramidal hydride complex, $IrH_5(PPr^i{}_3)_2$, with two *trans*-located bulky phosphorous ligands. The simple calculation shows that this molecule has two inertia moments in the ratio 0.41:1 [2].

Woessner has carried out a detailed analysis of the ^1H dipole–dipole spin–lattice relaxation in an idealized case, when two protons are fixed in a symmetric ellipsoid undergoing a thermally activated anisotropic rotational diffusion [3, 4]. It has been shown that the spectral density function of Bloembergen, Purcell and Pound (see Equation 4.5) still describes adequately the relaxation behavior of this system if the isotropic motional correlation times τ_C are replaced by the, so-called, effective correlation times τ_{eff}, given by the expression:

$$\tau_{eff} = A(\theta)\,\tau_A + B(\theta)\,\tau_B + C(\theta)\,\tau_C \tag{6.1}$$

Coefficients A, B and C depend on the angle, θ, formed by the vector connecting the protons and the rotational axis (Figure 6.1):

$$\begin{aligned} A(\theta) &= (1/4)(3\cos^2\theta - 1)^2 \\ B(\theta) &= 3\sin^2\theta\cos^2\theta \\ C(\theta) &= (3/4)\sin^4\theta \end{aligned} \tag{6.2}$$

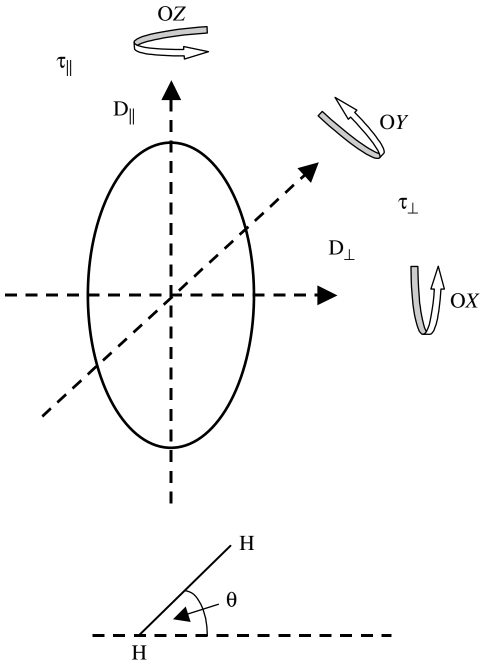


Figure 6.1 Rotational reorientation of an ellipsoidal molecule in a continuous medium with the correlation times $\tau_\perp$ and $\tau_\|$. When two protons are fixed in such an ellipsoid, the orientation of the dipolar H–H vector is characterized by the angle θ formed by the vector and one of the rotational axis (dashed line)

In turn, the correlation times τ_A, τ_B and τ_C in Equation (6.1) are given by:

$$\begin{aligned} \tau_A &= \tau_\perp \\ (\tau_B)^{-1} &= (5/6)\tau_\perp{}^{-1} + (1/6)\tau_\|{}^{-1} \\ (\tau_C)^{-1} &= (1/3)\tau_\perp{}^{-1} + (3/2)\tau_\|{}^{-1} \end{aligned} \tag{6.3}$$

Thus, when the structure of an ellipsoidal molecule is known, measurements of T_1 times for different target nuclei, located in this molecule, finally give the $\tau_\perp$ and $\tau_\|$ values.

Now we consider a pair of protons, fixed in an ellipsoidal molecule, and demonstrate how the motional anisotropy affects their spin–lattice relaxation. The anisotropy of motions of ellipsoidal molecules can be quantitatively characterized by parameter ρ, expressed by:

$$\rho = D_\|/D_\perp \tag{6.4}$$

where $D_\|$ *and* $D_\perp$ are the rotational diffusion constants, corresponding to the $\|$ and $\perp$ axes, respectively. Take, for simplicity, the angle θ equal to

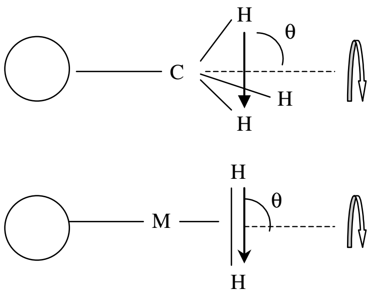


Figure 6.2 Fast internal rotation (rotational diffusion) of CH_3 groups in organic molecules and (H_2) ligands in transition metal dihydrogen complexes, leading to a four-fold elongation of ^{1}H T_1 relaxation times

90°. This situation occurs, for example, in methyl groups or dihydrogen ligands in Figure 6.2, the protons of which participate simultaneously in molecular tumbling and intramolecular rotation. According to Bakhmutov and Gusev [5], under these conditions, the rate of dipolar relaxation, $1/T_1$, can be expressed by:

$$1/T_1(\text{H–H}) = (3/40)(\mu_0/4\pi)^2\gamma_H{}^4\hbar^2 r(\text{H–H})^{-6}\tau_c \{1/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 4/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 3a/(a^2+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 12a/(a^2+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2)\} \quad (6.5)$$

where $a = (2\rho + 1)/3$ and $\tau_C = 1/6\ D_\perp$. It is easy to show that at $\rho = 1$, Equation (6.5) converts to the Bloembergen–Purcell–Pounds function, i.e. to the case of isotropic molecular motions. On the other hand when $\rho \to \infty$ and internal rotation becomes very fast on the time scale of molecular tumbling, the function $J(\omega_H, \tau_c)$ in Equation (6.5) transforms to the Woessners' form:

$$J(\omega_H, \tau_c) = \{(3\cos^2\theta - 1)^2/4\}(\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2) \quad (6.6)$$

where at $\theta = 90°$ the factor $(3\cos^2\theta - 1)^2$ is equal to 1. Take $r(\text{H–H}) = 2$ Å and calculate via Equation (6.5) the ^{1}H T_1 time as a function of τ_C. The results, obtained for ρ varying from 1 to 2, 5, 10, 50 and ∞ and at the NMR frequency of 200 MHz, are shown in Figure 6.3 as plots of the $\ln(T_1)$ versus τ_C. Since the correlation time τ_C depends on the temperature (see Equation 1.13), the curves in Figure 6.3 reproduce the temperature dependences of relaxation times at increasing anisotropy of the motion. Inspection of these data allows one to formulate the following important conclusions.

First, increasing the anisotropy ρ causes an increase of ^{1}H T_1 times in spite of the constant proton–proton distance; the increase is particularly strong for the left and right wings of the curves corresponding to high- and low-temperature regions, respectively.

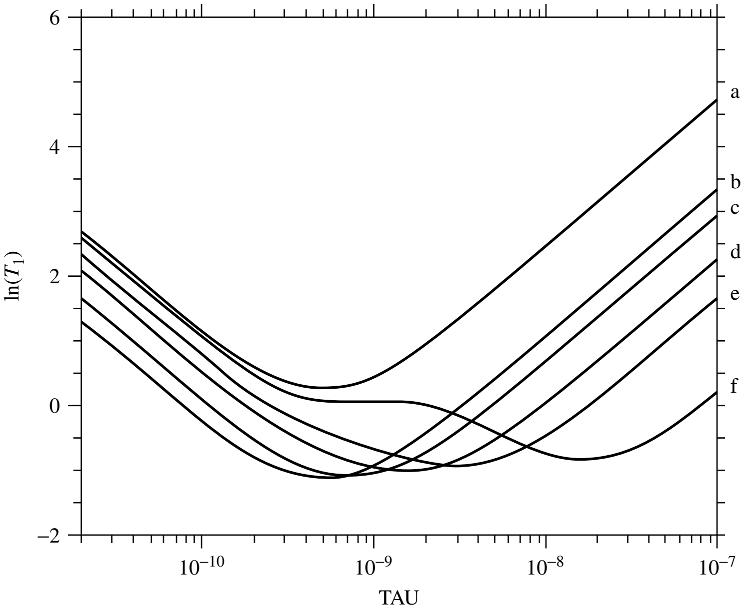


Figure 6.3 Plots of $\ln(T_1)$ versus τ_C (equivalent to T_1 temperature dependences) calculated by Equation (6.5) for two protons, separated by 2 Å and resonating at 200 MHz. The calculations were carried out over a range of ρ values from ∞ to 50, 10, 5, 2 and 1 (in the high-temperature region from top to bottom). (Reproduced from D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry*, 1993; **32**: 3270, with permission from Elsevier)

Second, anisotropic reorientations with intermediate ρ parameters (see $\rho = 10$ and 50) result in the appearance of the nonsymmetric plots with respect to τ_C values, corresponding to $T_{1\ \min}$ times. Moreover, at $\rho = 50$ the $\ln(T_1)$ plot has two T_1 minima, showing directly the presence of two different motions. However if the anisotropy of molecular reorientations is low (see $\rho = 2$–5) or very high ($\rho = \infty$), these features are not observed. Hence, such reorientations and fully isotropic motions are indistinguishable phenomenologically.

Third, when the ρ value increases from 1 to 50, $T_{1\ \min}$ times are shifted towards lower temperatures.

Fourth, all the calculated $T_1(\tau_C)$ curves show identical slopes of their left and right wings, corresponding to high- and low-temperature regions, respectively.

Thus treatment of the variable-temperature T_1 relaxation curves, collected experimentally for ellipsoidal molecular systems, under the assumption of isotropic motions, leads to *effectively elongated* internuclear distances. It is obvious that errors in the distance calculations depend on the character

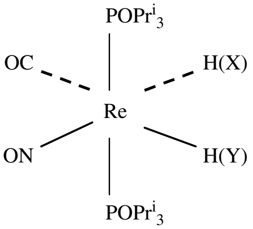
of the anisotropy of the motion. They become maximal when one of the motions of ellipsoid molecules is very fast and the dipolar H—H vectors are perpendicular to the internal motional axis. Actually the latter leads to the situations when:

$$T_1(\text{aniso}) = 4\,T_1(\text{iso}) \tag{6.7}$$

However, it is remarkable that activation energies E_a, obtained in the anisotropic approximation, remain meaningful while the correlation time constants τ_0 become fictitious parameters.

6.2 How to Reveal Anisotropic Molecular Motions in Solution

As has been mentioned in Chapter 2, strongly anisotropic molecular motions can lead to a nonexponential nuclear relaxation. It is obvious that in such cases, the data collected, for example, by inversion recovery experiments, are poorly approximated by the standard *monoexponential* fitting procedures. The latter, in turn, directly reveal the presence of anisotropic motions. In many cases, T_1 times can be obtained from the nonexponential NMR decays as the initial slopes R of the collected inversion recovery curves. According to Daragan *et al.* [6], these slopes are determined by calculations of the inversion recovery curves in the parabolic approximation $\ln I(\mathrm{t}) = I_0 - Rt - At^2$. These treatments can be carried out with the help of the program RECULVE in NMR software packages. In practice, however, relaxation curves are often monoexponential even in the presence of anisotropic motions. In some cases (as we have shown), anisotropic motions are easily revealed when plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ deviate from the symmetric V-shaped curves or show additional T_1 minima. In the absence of such features, the anisotropy of molecular motions can be established by relaxation measurements carried out for different nuclei in the same molecule. Figure 6.4 summarizes the results of relaxation experiments on the ^{1}H resonances of the octahedral



$T_{1\min} = 0.126$ s (194 K, 200 MHz)
$E_a = 3.2$ kcal/mol,
$\tau_0 = 1.5\ 10^{-13}$ s

$T_{1\min} = 0.128$ s (188 K, 200 MHz)
$E_a = 3.0$ kcal/mol,
$\tau_0 = 2.0\ 10^{-13}$ s

Figure 6.4 Results of ^{1}H T_1 variable-temperature experiments carried out for the H(X) and H(Y) ligands in the dihydride Re complex in toluene-d_8

Re dihydride. It must be emphasized that the H(X) and H(Y) resonances show monoexponential ^{1}H T_1 behavior over a large temperature range. Moreover, their $T_{1\ min}$ times are very similar, as well as the E_a values calculated from the T_1 curves. However, in the absence of visible geometrical reasons, the ^{1}H $T_{1\ min}$ times of the H(X) and H(Y) igands are observed at different temperatures: 194 versus 188 K for the H(X) and H(Y) resonances, respectively [5]. A similar situation is shown in Figure 6.5 where the location of the $T_{1\ min}(CH_3)$ for complex $ReH(CO)_3(POPr^i{}_3)_2$ is markedly shifted to a lower temperature with respect to a minimum observed for the hydride ligands. Thus, in spite of a monoexponential relaxation, the motions of $ReH(CO)_3(POPr^i{}_3)_2$ and $ReH_2(CO)(NO)(POPr^i{}_3)_2$ are anisotropic.

High-temperature T_1 experiments on nuclei of different nature can also reveal anisotropic motions. In high-temperature regions, the plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ are linear and their slopes correspond to activation energies of molecular motions. If molecular reorientations are isotropic, then different target nuclei show identical E_a values. In contrast, variable-temperature T_1 experiments on ^{1}H, ^{31}P and ^{187} Re nuclei in a toluene-d_8 solution of complex

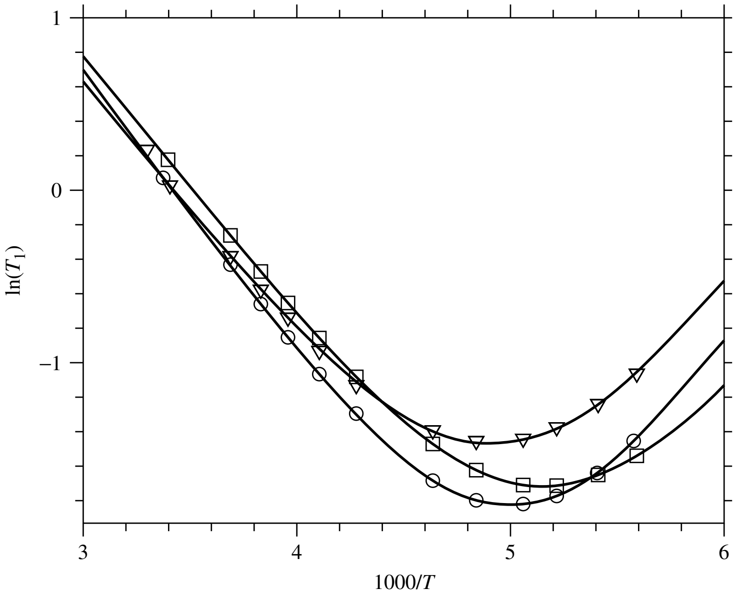
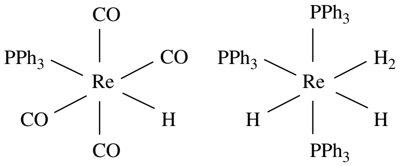


Figure 6.5 Variable-temperature ^{1}H T_1 data collected in a toluene−d_8 solution of complex $Re(CO)_3H(POPr^i{}_3)_2$: triangles H ligand at 200 MHz; circles H ligand at 300 MHz; squares CH_3 groups at 300 MHz ($T_{1\ min}$ for the CH_3 resonance is not observed at 200 MHz). (Reproduced from D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry* 1993; **32**: 3270, with permission from Elsevier)



1 2

Figure 6.6 The octahedral rhenium hydride complexes, undergoing anisotropic rotational reorientations in toluene-d_8 [7]

$ReH(CO)_3PPh_3$ (compound 1 in Figure 6.6) lead to *three* E_a values varying from 2.0 to 3.8 kcal/mol [7]. Hydride complex 2 also shows two E_a values (2.8 ± 0.3 and 3.9 ± 0.3 kcal/mol, toluene-d_8) obtained by the T_1 experiments at ^1H and ^2H frequencies [7]. Thus, molecular motions are again anisotropic in both cases.

6.3 Nuclear Relaxation in the Presence of Correlation Time Distributions

In solids and viscous liquids, for some reason (which are not always clear), the variable-temperature relaxation data are poorly fitted to the Bloembergen–Purcell–Pounds' theory. In other words, molecular motion is not described by a single correlation time τ_C, or the temperature dependence of the τ_C is not exponential. One of the basic reasons for this phenomenon is the appearance of *correlated* or *cooperative* motions [1].

Usually, one can assume that within an ensemble of reorienting units, there are sub-ensembles, each of which is characterized by a single correlation time τ_C. However, this time changes from one sub-ensemble to another. In such a situation, one talks about *a correlation time distribution* where the τ_C time becomes a center of the distribution with a certain width, depending on the type of motions and the properties of molecular systems. It should be noted that the correlation time distributions can be considered as convenient mathematical expressions applied for treatment of experimental data which deviate from the Bloembergen–Purcell–Pounds' theory.

There are several symmetric and nonsymmetric correlation time distributions, successfully applied for interpretation of nuclear relaxation in the solid state: Cole–Cole, Cole–Davidson, FAN, Fuoss–Kirkwood etc. [1]. Determination of the type of distribution is a very important and nontrivial problem related to details of investigated systems and dynamic processes. In other words, practical applications of the correlation time distributions are addressed to studies of molecular motions when the elementary molecular structure is already known. In the context of structural studies it is important to show how the presence of correlation time distributions perturbs the

measured T_1 times. In fact, theoretically, the existence of the reorienting ensembles and sub-ensembles can be proposed, even in regular liquids or solutions becoming viscous at low temperatures.

The symmetric distribution of Fuoss and Kirkwood, is often applied for studies of nuclear relaxation in the solid state. In the presence of the Fuoss–Kirkwood distribution, the spin–lattice relaxation rate, $1/T_1$, in a pair of protons, is:

$$1/T_1(\mathrm{H{-}H}) = \{\mathrm{DC}_{\mathrm{H-H}}\tau_c\beta/\omega_H\tau_c\}\times$$
$$*\{(\tau_c\omega_H)^{\beta}/(1+(\omega_H\tau_c)^{2\beta}) + 2\,(2\omega_H\tau_c)^{\beta}/(1+(2\omega_H\tau_c)^{2\beta}\} \tag{6.8}$$

where $\mathrm{DC}_{\mathrm{H-H}}$ is the proton–proton dipolar coupling and β is the width of the distribution ($0 < \beta \leqslant 1$). It is seen that at $\beta = 1$ Equation (6.8) converts to the Bloembergen–Purcell–Pounds′ expression, i.e. to the isotropic motional model. Figure 6.7 shows the ^{1}H $T_1(\tau_C)$ dependence calculated via Equation (6.8) for a pair of protons, separated by 2 Å, at the NMR frequency of 200 MHz and $\beta = 1$ (isotropic motions), 0.7 and 0.5. In spite of the constant proton–proton distance, decreasing the β value results in an increase of the relaxation times in the ^{1}H $T_{1\ \mathrm{min}}$ region. The slopes of the linear sections, corresponding to fast and slow molecular motions, depend on β. Thus, effective activation energies of molecular motions E_a(eff) are:

$$E_a(\mathrm{eff}) = \beta\, E_a \tag{6.9}$$

where E_a is a natural activation energy. Comparison of the plots in Figure 6.7 shows that treatment of the Fuoss–Kirkwood T_1 times in the framework of an isotropic motion model (i.e. $\beta = 1$) will lead to effective internuclear

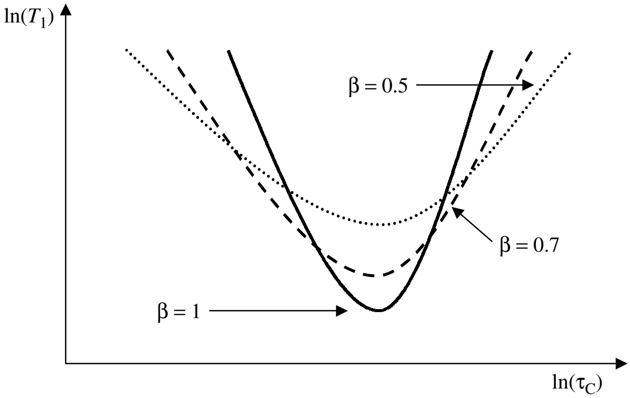


Figure 6.7 Logarithmic plots of T_1 versus τ_C (schematic) obtained for a pair of protons separated by 2 Å at 200 MHz in the presence of Fuoss–Kirkwood correlation time distribution with variation in the width of the distribution β

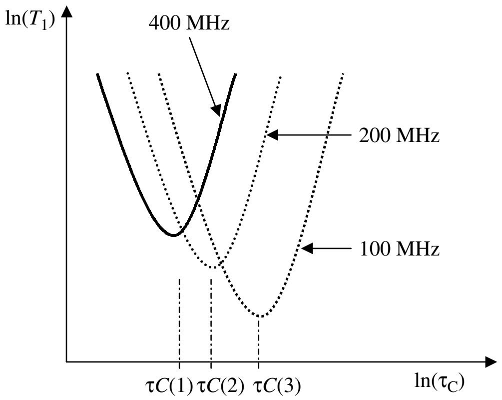


Figure 6.8 Variable-field T_1 data in the presence of Fuoss–Kirkwood correlation time distribution at $\beta = 0.5$ (schematic). The locations of the $T_{1\ \mathrm{min}}$ times at different NMR frequencies allow one to determine the $\tau_{C\mathrm{min}}$ values (τ C(1), τ (C2) and τ C(3)) corresponding to different temperatures

distances. The distances will be increased in the $T_{1\ \mathrm{min}}$ regions and shortened in the high- and low-temperature zones.

By definition, the Bloembergen–Purcell–Pounds and Fuoss–Kirkwood models of nuclear relaxation correspond to the symmetric plots of ln(T_1) versus ln(τ_C) or $1/T$. For this reason, *a priori* these models are indistinguishable. Nevertheless, the Fuoss–Kirkwood distribution can be revealed experimentally by variable-temperature and variable-field T_1 measurements. Figure 6.8 illustrates these experiments schematically as plots of the T_1 versus τ_C in logarithmic coordinates. In accordance with Equation (6.8), the plots go through minima, observed for different magnetic fields at different temperatures. Thus, these data lead to a set of the $\tau_C(T_{1\ \mathrm{min}})$ values, which give, in turn, a natural activation energy E_a. An effective activation energy E_{eff} can be obtained as the slopes of the linear sections in the high- and low-temperature regions. It is obvious that at $E_a \neq E_{\mathrm{eff}}$ the relaxation data can be treated with the help of the Fuoss–Kirkwood model with the β calculated via Equation (6.9).

In the presence of the Cole–Davidson correlation time distribution [1], the ^{1}H T_1 time for a pair of protons is:

$$1/\mathrm{T}_1(\mathrm{H{-}H}) = \mathrm{DC}_{\mathrm{H-H}}\tau_c \times \{\sin(\beta \arctan \tau_c\omega_H)/\omega_H\tau_c(1 + (\omega_H\tau_c)^2)^{\beta/2})$$
$$+ 4\sin((\beta \arctan 2\tau_c\omega_H)/2\omega_H\tau_c(1 + (2\omega_H\tau_c)^2)^{\beta/2}\} \qquad (6.10)$$

By definition, the Cole–Davidson plots of ln(T_1) versus ln(τ_c) (or $1/T$) are asymmetric relative to $T_{1\ \mathrm{min}}$ locations (see Figure 6.9). It is obvious that such a feature, observed experimentally, is a good basis for application of this model. For example, the variable-temperature ^{1}H T_1 times in

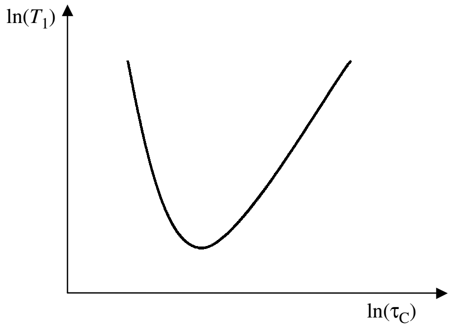


Figure 6.9 Variable-temperature T_1 times in the presence of the asymmetric Cole–Davidson correlation time distribution

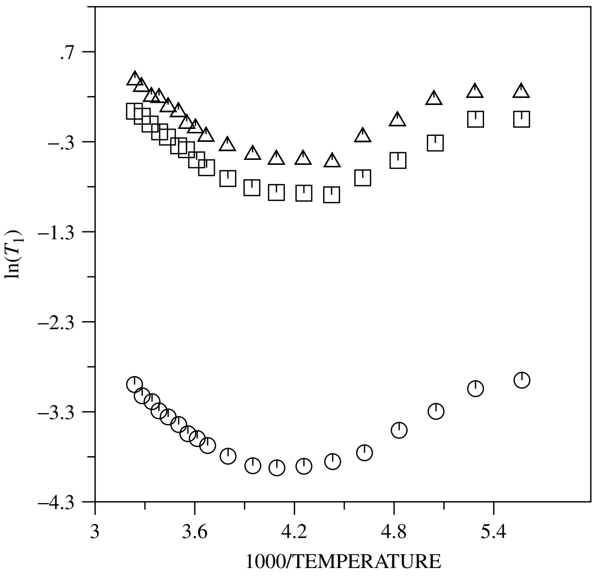


Figure 6.10 Variable-temperature proton T_1 relaxation times, measured in a toluene-d_8 solution of complex $RuH_2(H_2)(PPh_3)_2$: circles hydride ligands; triangles para and meta protons of PPh_3; squares ortho protons of PPh_3. (Reproduced from D. G. Gusev, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov. *Inorganica Chimica Acta* 1991; **179**: 195, with permission from Elsevier)

Figure 6.10, measured for all the protons in a toluene-d_8 solution of complex $RuH_2(H_2)(PPh_3)_2$ [8], do not correspond to Bloembergen–Purcell–Pounds′ relaxation, the slopes of the curves in the high- and low-temperature zones are not identical and thus the Cole–Davidson correlation time distribution could be a good approximation for treatment of these data.

Finally, it should be emphasized that deviations of nuclear relaxation from of the isotropic motional model are well documented in solids, highly viscous liquids and glassy systems [1]. In contrast, a model of motion in regular liquids or solutions is still not clearly established. For this reason, we use the concept of the correlation time distribution as a mathematical tool for estimation of errors in the calculated internuclear distances.

Bibliography

1. P. A. Beckmann. *Physics, Reports* 1988; **171**: 85.
2. P. J. Desrosiers, L. Cai, Z. Lin, R. Richards, J. Halpern. *Journal of the America Chemical Society* 1991; **113**: 4173.
3. D. E. Woessner. *Journal of Chemical Physics* 1962; **36**: 1.
4. R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonante Spectroscopy. A Physicochemical View*. Longman: London 1986.
5. D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry* 1993; **32**: 3270.
6. V. A. Daragan, M. A. Loczewiak, K. H. Mayo. *Biochemistry* 1993; **32**: 10580.
7. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.
8. D. G. Gusev, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov. *Inorganica Chimica Acta* 1991; **179**: 195.

7 ^{1}H T_1 Relaxation Diagnostics in Solution

7.1 Revealing Weak Intermolecular Interactions by T_1 Time Measurements in Solution 82
7.2 T_1 Studies of Exchange in Simple Molecular Systems 87
7.3 Structural ^{1}H T_1 Criterion 89
7.4 Partially Relaxed NMR Spectra 92
Bibliography 94

Chapters 7–12 introduce practical applications of nuclear relaxation in solution, and focus on methodological aspects in studies of: weak intermolecular interactions (Chapter 7); complexations and associations (Chapter 11); chemical exchange in simple (Chapter 7) and complex (Chapter 11) molecular systems, internuclear distances, nuclear quadrupole coupling constants and chemical shift anisotropies (Chapters 8, 9 and 11); and paramagnetic molecular systems (Chapter 12).

The main chemical objects used to illustrate structural studies and their solutions on the basis of nuclear relaxation are transition metal hydride complexes. The choice of these complexes, as model systems, is subjective. However, it is quire reasonable from the chemical point of view for two reasons. First, the hydride systems show a large variety of bonding modes from normal (covalent) metal–hydrogen bonds in classical hydrides to dihydrogen complexes (or nonclassical hydrides) with η^2-bonded H_2 (Figure 7.1) [1]. Thus, determinations of H–H distances in such systems are very important for their structural formulation. Secondly, dihydrogen (η^2-H_2) ligands in nonclassical transition metal hydrides are very mobile and undergo various ultra-fast internal reorientations, even in the solid state. In other words, their hydride atoms are spatially unfixed and therefore they are excellent models to study the principles of nuclear relaxation in mobile groups (Chapter 10).

Chapter 7 considers applications of T_1 times of protons and deuterons for qualitative testing in solutions. Note that similar approaches can be used in studies of other nuclei.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

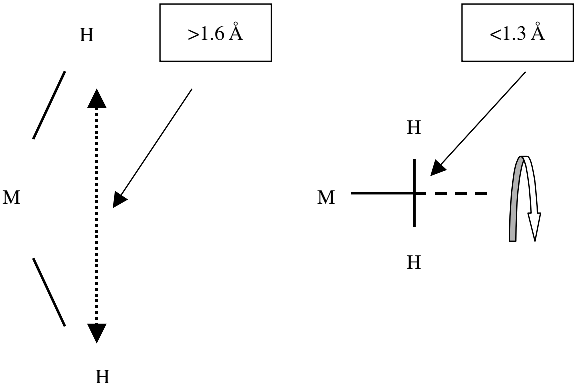


Figure 7.1 Classical (left) and non-classical (right) transition metal hydride systems with r(H–H) distances of >1.6 and <1.3 Å, respectively [1]. H–H bonding between hydrogen atoms in the non-classic systems leads to the formation of (η^2-H_2) ligands, capable of ultra-fast long-amplitude internal motions

7.1 Revealing Weak Intermolecular Interactions by T_1 Time Measurements in Solution

Interactions according to the equation:

$$A + B \rightleftharpoons A\cdots B \tag{7.1}$$

lead to formation of molecular aggregates, the energies of which depend on the nature of the interactions and on the solvent. As a rule, noncovalent intermolecular interactions such as electrostatic attraction, π–π interactions, specific solvatation and hydrogen bonding, are quite weak. For this reason, the formation of adducts (Equation 7.1) is fast on the NMR time scale and therefore the observed NMR signals and their parameters are averaged between free and bound states. For example, if the A molecules are detected, then:

$$\begin{aligned} \delta_A(\text{obs}) &= P(A)\delta(A) + P(A\cdots B)\delta(A\cdots B) \\ 1/T_{1A}(\text{obs}) &= P(A)1/T_1(A) + P(A\cdots B)1/T_1(A\cdots B) \\ P(A\cdots B) &= 1 - P(A) \end{aligned} \tag{7.2}$$

where P(A) and P(A$\cdots$B) are mole fractions of the A and A$\cdots$B states, respectively [2].

Owing to the larger sizes and bigger moments of inertia of aggregates, their molecular motions become slower and correlation times τ_C increase. Since under conditions of fast molecular tumbling, relaxation rates $1/T_1$ are proportional to τ_C (with the exception of the spin–rotation mechanism, see

Equation 5.8), the formation of molecular aggregations will be accompanied by *decreasing* T_1 *times* measured for nuclei in the A (or B) states. It is easy to formulate a best condition for the T_1 diagnostics of weak interactions: a relaxation measurement is more sensitive to molecular aggregations when it is carried out on molecules of smaller size. This situation occurs, for example, in solutions, containing acidic and basic components $(CF_3)_2CHOH$) and $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$, respectively, which can interact to give $BH^{\delta-}\ldots{}^{\delta+}H$ dihydrogen bonds [3]. The geometry of one of the $H^{\delta-}\cdots{}^{\delta+}H$ complexes, optimized by the DFT method (in the gas phase) is shown in Figure 7.2. In solution, because of dihydrogen bonding with the bulky $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$, an effective molecular inertia moment of the alcohol $(CF_3)_2CHOH$ will increase. This simple idea agrees well with the relaxation data in Table 7.1: the T_1 times, measured for ^1H and ^{19}F nuclei of the alcohol, reduce markedly upon addition of $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$. In contrast, the effect, observed for ^{11}B nuclei in the bulky $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$, molecules is smaller. In the presence of the alcohol, the ^{11}B T_1 time changes insignificantly from 0.0215 to 0.0179 s. Finally, it must be emphasized that the T_1 measurements have been made in dilute solutions to avoid the viscosity effects at the addition of $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$ to a solution of $(CF_3)_2CHOH$ or vice versa.

The same idea can be used to reveal any noncovalent interactions. For example, the behavior of monoaromatic molecules (benzene and phenol etc.) in aqueous solutions, important for environmental chemistry, has been

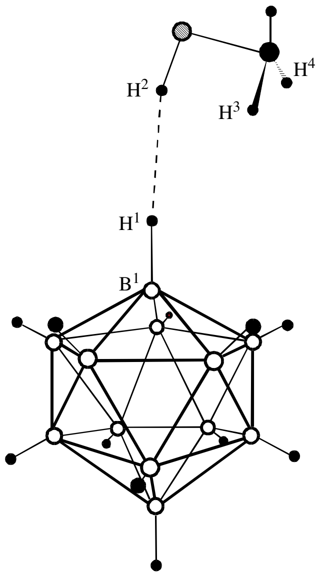


Figure 7.2 Geometry, optimized by the DFT method (gas phase) for the H...H bonded complex formed between the $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ anion and methanol

Table 7.1 Room-temperature T_1 relaxation times (s) in CD_2Cl_2 solutions of individual compounds $(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$ and $(CF_3)_2CHOH$ and their mixture at a $(CF_3)_2CHOH/(Bu_4N)_2[B_{12}H_{12}]$ ratio of 1:2

$[B_{12}H_{12}]^{2-}$	$(CF_3)_2CHOH$	$[B_{12}H_{12}]^{2-} + (CF_3)_2CHOH$
^{11}B: 0.0215	^{19}F: 6.3 ^{1}HO: 5.4 ^{1}HC: 7.5	^{11}B: 0.0179 ^{19}F: 3.1 ^{1}HO: 1.9 ^{1}HC: 1.9

investigated by deuterium T_1 relaxation experiments in the presence of dissolved humic acids [4]. Since the deuterium quadrupole coupling constant of benzene-d_6 is well known (196.5 ± 1.3 kHz), the molecular motion correlation times τ_C can be calculated through ^{2}H T_1 times (see Equation 4.24). On the other hand, the τ_C values can be obtained via the equation:

$$\tau_C = 4\pi f a^3 \eta / 3\,kT \tag{7.3}$$

if the viscosity η is measured experimentally. The microviscosity factor f in Equation (7.3), equal to 1/6, accounts for the fact that diffusing molecules do not experience a continuous medium. Table 7.2 lists the viscosity, measured in benzene-d_6/water solutions, the τ_C values obtained via Equation (7.3) and the ^{2}H T_1 times expected on the basis of these parameters. Figure 7.3 shows ^{2}H T_1 times measured experimentally at different pH values.

As can be seen, in the case of the benzene dissolved in pure water, the calculated and experimental ^{2}H T_1 times are very similar, and thus, in pure water, solvent viscosity is the primary factor, affecting the benzene molecular motions. The situation changes in the presence of humic acids. As seen, the measured ^{2}H T_1 values are much smaller than those obtained in pure water. Thus, benzene molecules are interacting with the humic acids. Water solutions of phenol show the strongly reduced ^{2}H T_1 times (0.1–0.25 s)

Table 7.2 T_1 relaxation times and molecular motion correlation times τ_C calculated for benzene molecules via Equation (7.3) from the viscosity data obtained in pure water and in the presence of humic acids (humic or fulvic acid concentration = 1 mg/ml; T = 295 K; the molecular radius of benzene is taken as 2.49 10^{-10} m)

Solvent	Viscosity (cP)	τ_C (s)	T_1 (s)
Pure water	1.018	2.707×10^{-12}	0.646
Soil humic acid	1.010	2.685×10^{-12}	0.652
Peat humic acid	0.993	2.639×10^{-12}	0.663
Suwannee River humic acid	1.037	2.757×10^{-12}	0.635
Suwannee River fulvic acid	0.996	2.648×10^{-12}	0.661

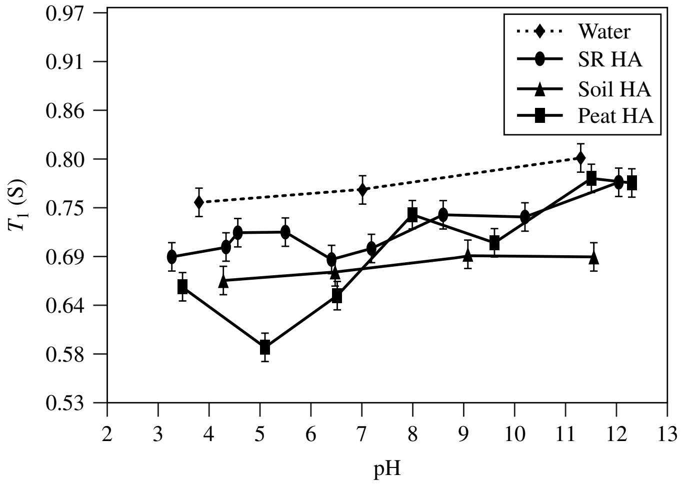


Figure 7.3 ^{2}H T_1 times, measured as a function of PH, for benzene-d_6 molecules in pure water and in the presence of soil humic acid, Suwannee River (SR) humic acid and peat humic acid. (Reproduced with permission from M. A. Nanny, J. P. Maza. *Environmental Science and Technology* 2001; **35**: 379. © 2001 American Chemical Society)

compared with 0.646 s (see Table 7.2) calculated for benzene. It is obvious that slower motions of the phenol are explained by the hydrogen bond formation between phenol and water molecules.

Because of the small moments of inertia of regular organic molecules and insignificant activation energies of their molecular reorientations in dilute (nonviscous) solutions, they do not show T_1 minima in variable-temperature experiments. However if one of the interacting components is bulky, then, because to the interaction, small molecules can also show $T_{1\,\mathrm{min}}$ times. In this context, it is interesting to consider ^{1}H relaxation of alcohol $(CF_3)_2CHOH$, dissolved in toluene-d_8 in the presence of Nb trihydride $Cp_2NbH_2{}^BH^A$. The latter could form dihydrogen-bonded species $Cp_2NbH_2{}^BH^{A\cdots}HOCH(CF_3)_2$ and $Cp2NbH^AH^{B\cdots}HOCH(CF_3)_2$ according to quantum chemical (DFT) calculations [5]. The complex $Cp_2NbH_2{}^BH^A$ is quite bulky and, on cooling, ^{1}H T_1 relaxation times of the Cp, H^B and H^A resonances go through minima (Table 7.3). Table 7.4 lists the relaxation data, collected in the presence of a two-fold excess of $(CF_3)_2CH{-}OH$. Again, the ^{1}H T_1 times of $Cp_2NbH_2{}^BH^A$ are minimal at low temperatures. However in addition, the CH resonance of the alcohol $(CF_3)_2CH{-}OH$ also shows a minimal T_1 time (^{1}H $T_{1\,\mathrm{min}} = 0.136$ s) observed at 210 K. This is direct experimental evidence for the H$\cdots$H aggregation occurring in solution.

Table 7.3 Variable-temperature ^1H T_1 relaxation data (s), collected for $Cp_2NbH_2{}^BH^A$ in pure toluene-d_8 at 400 MHz

T (K)	Cp	H^A	H^B
180	1.024	0.131	0.148
190	1.150	0.109	0.133
200	1.4	0.116	0.146
210	1.98	0.167	0.221
220	2.8	0.253	0.344
230	3.8	0.367	0.500

Table 7.4 ^1H T_1 times (s) measured at 400 MHz in a toluene-d_8 solution of $Cp_2NbH_2{}^BH^A$ in the presence of $(CF_3)_2CH{-}OH$ (1:1 ratio)

T (K)	Cp	CH	H^A	H^B
190	0.801	0.192	0.121	0.120
200	0.788	0.156	0.106	0.106
210	1.07	0.136	0.120	0.128
220	1.4	0.140	0.127	0.160
230	1.5	0.154	0.150	0.232
240		0.189	0.239	0.360

The same methodology can be applied for studies of H_2 binding to the iridium center:

$$IrHX_2(PR_3)_2 + H_2 \Longleftrightarrow \text{trans-}IrH(H_2)X_2(PR_3)_2 \tag{7.4}$$

$$X = Cl, Br; R = Pr^i, Cy$$

This reaction is fast and reversible on the ^1H NMR time scale [6, 7]. However, the principal feature of this system is the fact that the (H_2) ligand in the dihydrogen complex is 'spectrally unobservable', even at lowest temperatures, when the equilibrium is completely shifted to the right-hand side. In a pure toluene solution, the ^1H resonance of free H_2 appears as a narrow singlet (4.54 ppm) relaxing by a complicated mechanism. The ^1H T_1 time of free H_2 molecules is relatively long and depends slightly on the temperature, as shown in Figure 7.4. However, in the presence of the iridium hydride, the $T_1(H_2)$ time is greatly reduced, and the variable-temperature ^1H T_1 experiments reveal a T_1 minimum for this small molecule. This effect is good evidence for (H_2) binding to the Ir complexes. Moreover the ^1H T_1 times, averaged between the free and bound dihydrogen molecules:

$$1/T_1(H_2)^{OBS} = P(H_2)/T_1(H_2) + P(\eta^2\text{-}H_2)/T_1(\eta^2\text{-}H_2) \tag{7.5}$$

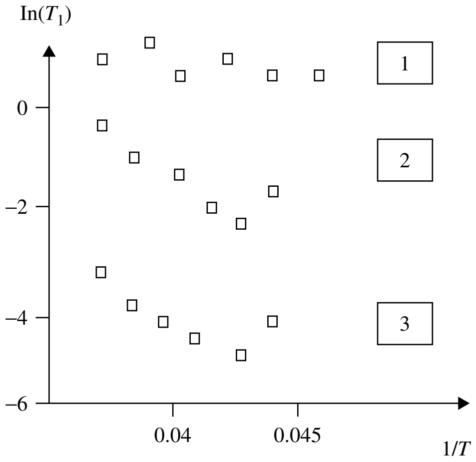


Figure 7.4 Variable-temperature ^{1}H T_1 data (200 MHz) for the signal of H_2 in toluene-d_8 solution in the absence (1) and in the presence of $IrHCl_2(PCy_3)_2$ (2); line 3 characterizes the T_1 times of the 'unobserved' (H_2) ligand in $IrH(H_2)Cl_2(PCy_3)_2$

allow one to calculate a ^{1}H $T_{1\,min}$ time (3.4 ms at 200 MHz) for the 'spectrally unobservable' ($^2\eta$-H_2) ligand (see curve 3 in Figure 7.4).

7.2 T_1 Studies of Exchange in Simple Molecular Systems

The term 'simple molecular systems' means that such systems give the relatively simple NMR spectra, where signals are well resolved and provide direct measurements of relaxation times. Approaches to studies of exchange in complex molecular systems are considered in Chapter 11. As is known, kinetics and energetic parameters of chemical exchanges, occurring on the NMR time scale, can be obtained by a complete analysis of lineshapes [2] undergoing a typical temperature evolution, illustrated in Figure 3.6. Applications of the approximate formulas, based on an analysis of linewidths, are also possible [8]. However if exchanges are slow and resonance lines remain narrow, showing practically natural linewidths, these approaches are not effective. In this situation, exchange can be characterized by the relaxation technique. Actually, as we have shown in Chapter 3, the presence of slow exchange is easy revealed by saturation transfer experiments. These experiments, in combination with the T_1 time measurements give kinetic parameters of revealed exchanges.

Hydride ligands of ruthenium complexes 1–4 in Figure 7.5 show two narrow ^{1}H resonances in a large temperature region. However, on H(X)

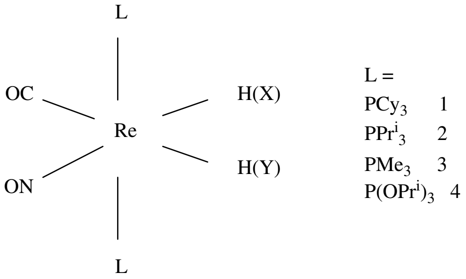


Figure 7.5 The rhenium dihydride complexes with magnetically non-equivalent hydride ligands undergoing slow H(X)/H(Y) positional exchanges in the variable-temperature ^{1}H NMR spectra (Table 7.5)

irradiation, integral intensities of the H(Y) lines decrease markedly. The same effects are observed for H(X) resonances at H(Y) irradiations [9]. Thus, a slow hydride/hydride exchange occurs in these systems and its rate constant k can be determined via the equation:

$$k = (1/T_1(\mathrm{Y}))\{(I^0/I^{\mathrm{ST}}) - 1\} \tag{7.6}$$

where I^{ST} and I^0 are the H(Y) integral intensities in the presence and absence of H(X) irradiations, respectively. Note that the T_1(Y) time in Equation (7.6) is measured in the presence of the saturating radiofrequency field. In the case of complexes 1–4, T_1 times of the H(Y) and H(X) ligands are practically identical, but they differ widely within this series of compounds: the smallest value is observed for complex 1 (0.26 s at 16°C) and the largest value is found for complex 2 (3.3 s at 16°C). Finally, the variable-temperature saturation transfer and T_1 experiments give the exchange rates and the activation parameters in Table 7.5.

The pulse sequence:

$$\mathrm{RD{-}180^\circ_{SEL}{-}t{-}90^\circ{-}AT} \tag{7.7}$$

Table 7.5 Kinetic parameters of H(X) / H(Y) exchange in complexes 1–4 (Figure 7.5) obtained by saturation transfer experiments on the hydride resonances (τ(H(X)) = τ(H(Y)) = $1/k$)

Complex	Solvent	τ (s) /T(C)	$\Delta H^{\neq}$ (kcal/mol)	$\Delta S^{\neq}$ (e. u.)
1	Toluene-d$_8$	1.2/60	18.4	−3.7
1	Toluene-d$_8$/DMSO-d$_6$ (1:1)	2.4/60	18.7	−3.9
2	Toluene-d$_8$	0.95/60	20.5	2.3
3	Toluene-d$_8$	0.57/60	15.2	−12.4
4	Toluene-d$_8$	0.055/60	14.6	−9.1
		0.15/45		
4	Toluene-d$_8$/DMSO-d$_6$ (1:1)	0.2/45	13.6	−13.3

applied for measurements of the selective T_1 times, can also lead to determinations of lifetimes for the slowly exchanging A and X resonances. Note that the first 180° pulse in sequence (7.7) selectively excites, for example, A nuclei and the delay time t varies. If the T_1(A) and T_1(X) relaxation times are identical, then evolution of integral intensities $I(t)$ as a function of the t time in the equation:

$$[\{I_0\mathrm{A} - I\mathrm{A(t)}\} - \{I_0\mathrm{X} - I\mathrm{X(t)}\}]/[\{I_0\mathrm{A} - I\mathrm{A(t)}\} - \{I_0\mathrm{X} - I\mathrm{X(t)}\}] = \exp(-2t/\tau_\mathrm{A}) \tag{7.8}$$

provides calculations of the τ_A lifetimes [8]. However, this method is effective when the determined lifetimes are shorter or comparable to the T_1(A) and T_1(X) times. In other words, the A and X resonances should have relatively long relaxation times.

The radiofrequency field B_1, operating in a spin-locking experiment, is weaker by several orders of magnitude than the external magnetic field B_0. In this case, frequencies of molecular motions, governing the $T_{1\rho}$ relaxation lie in a diapason of tens of kHz. If chemical exchanges occur with frequencies of the same order, they can also affect $T_{1\rho}$ times, but not T_1 times. Thus, in the presence of exchange, the $T_{1\rho}$ and T_1 times are not equal. Note that exchanges with frequencies of tens of kHz completely average the A and X resonances. For this reason, ratios $T_{1\rho} < T_1$, obtained for averaged resonances, are a good test for the presence of fast chemical exchanges. By definition, exchange contributions can be expressed as:

$$T_1(\mathrm{EXCH})^{-1} = (T_{1\rho})^{-1} - (T_1)^{-1} \tag{7.9}$$

Then lifetimes $\tau(\tau = \tau_A = \tau_X)$ can be obtained by experiments at various powers of the spin-locking field ($\omega_1 = \gamma B_1$) via the equation:

$$T_1(\mathrm{EXCH}) = \{(1/2)\pi^2(\nu^A - \nu^X)^2\tau\}^{-1} + \tau\omega_1{}^2\{2\pi^2(\nu^A - \nu^X)^2\}^{-1} \tag{7.10}$$

Additionally, these measurements, represented as plots of the T_1(EXCH) versus $\omega_1{}^2$, give the τ values and simultaneously the chemical shift differences, $(\nu^A - \nu^X)$.

7.3 Structural ^{1}H T_1 Criterion

The rates of dipole–dipole nuclear relaxation are inversely proportional to the sixth power of the internuclear distances. It is obvious that, for similar molecular mobility within a series of chemical compounds, shorter internuclear distances will cause shorter relaxation times. Practical application of this principle is particularly effective for structural formulation of systems with very short H...H distances [10]. This situation occurs in dihydrogen complexes where r(H–H) < 1 Å (see Figure 7.1). Table 7.6 lists the ^{1}H T_1 times,

Table 7.6 ^1H T_1 times measured by inversion recovery experiments at 250 MHz for the hydride resonances in solutions of classical and nonclassical transition metal hydride complexes

Hydride	T_1 (ms)	Conditions
H_2	1600	Toluene-d_8, 203 K
$IrH_5(PCy_3)_2$	820	CD_2Cl_2, 193 K
$H_2Fe(CO)_4$	3000	Toluene-d_8, 203 K
$ReH_5(PPh_3)_3$	540	Toluene-d_8, 203 K
$OsH_4(PTolyl)_3)_3$	820	Toluene-d_8, 203 K
$ReH_8(PPh_3)_3^-$	245 ($T_{1\,min}$)	Ethanol-d_6, 200 K
$WH_5(PMePh_2)_4^+$	179 ($T_{1\,min}$)	CD_2Cl_2, 240 K
$WH_6(PMe_2Ph)_3$	181 ($T_{1\,min}$)	Toluene-d_8, 235 K
$W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$	5 ($T_{1\,min}$)	Toluene-d_8
$Ru(H_2)H_2(PPh_3)_3$	38	Toluene-d_8, 203 K
$RuH(H_2)(CO)(triphos)$	6.2/51	CD_2Cl_2, 190 K
trans-$IrH(H_2)Cl_2(PCy_3)_2$	4.2 ($T_{1\,min}$)	Toluene-d_8, 235 K
$Os(H_2)H_3(PPh_3)_3^+$	35 ($T_{1\,min}$)	CD_2Cl_2, 220 K
$[IrH(H_2)(bq)(PPh_3)_2]^+$	8 ($T_{1\,min}$)	CD_2Cl_2, 200 K

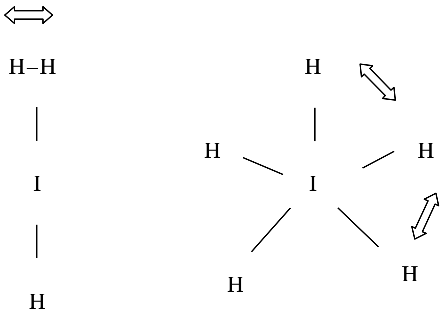


Figure 7.6 Proton–proton dipole–dipole interactions (see corresponding arrows) in the *trans* dihydrogen/hydride iridium complex and the classical iridium polyhydride. The scheme considers only shortest hydride/hydride contacts

measured in solutions of transition metal hydride complexes at 250 MHz. Similar temperatures minimize the effects of the molecular motion correlation times τ_C. The (H_2) ligand in the dihydrogen complex $IrH(H_2)Cl_2(PCy_3)_2$ (Figure 7.6) is located *trans* to the closest hydride atom while each hydride ligand in the classical complex $IrH_5(PCy_3)_2$ is adjacent to two hydride atoms. Nevertheless, the (H_2) resonance in the dihydrogen complex shows a very short T_1 time of 4.2 ms compared with 820 ms observed in $IrH_5(PCy_3)_2$. The classical dihydride $H_2Fe(CO)_4$ also exhibits an extremely long relaxation

Table 7.7 ^1H $T_{1\,min}$ values calculated at 250 MHz for: (a) slow- and fast-spinning dihydrogen ligands (SS and FS, respectively) at H–H distances 0.75–1.35 Å; (b) two terminal hydride ligands separated by 1.65 Å

r(H–H) Å	$T_{1\,min}$ (ms)	
	SS	FS
0.75	1.1	4.4
1.0	6.5	26
1.1	11.5	45.8
1.2	19.3	77.2
1.3	31.2	125
1.35	39	157
1.65	130	

time. The $T_1(H_2)$ time in dihydrogen complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$ is again short. Thus, comparison of these data leads to an empirical formulation of the T_1 criterion at 250 MHz: $T_1 > 150$ ms for classical hydrides and $T_1 <$ 80 ms for dihydrogen complexes.

To verify the reliability of such a formulation, consider a pair of ^1H nuclei in the so-called elongated dihydrogen complexes where H–H distances can reach 1.35 Å [1]. Calculations of ^1H $T_{1\,min}$ values allow one to avoid the influence of τ_C on T_1. Under these conditions Equation (4.9) coverts to:

$$T_{1\,min}(H{-}H) = \{(r(H{-}H)/5.815\}^6\ \nu \qquad (7.11)$$

where $T_{1\,min}$, r(H–H) and ν are measured in seconds, Å and MHz, respectively [11]. Now calculate the ^1H $T_{1\,min}$ time at 250 MHz as a function of the r(H–H) for immobile and rapidly spinning (see Figure 7.1) dihydrogen ligands. Remind that fast (H_2) rotation causes a four-fold ^1H T_1 increase (Equation 6.7). Table 7.7 shows the data obtained where a classical dihydride structure with a H–H separation of 1.65 Å is taken for comparison. It is obvious that the elongated and rapidly spinning dihydrogen ligands and the classical hydride atoms are not distinguishable. On the other hand, even rapidly spinning dihydrogen ligands with short H–H distances ($\leqslant 1$ Å) can be reliably identified by ^1H $T_{1\,min}$ measurements in solution. It is easy to show that the $T_{1\,min}$ criterion is still valid when the dihydrogen ligands are involved in a fast chemical exchange with terminal hydride atoms (Figure 7.7).

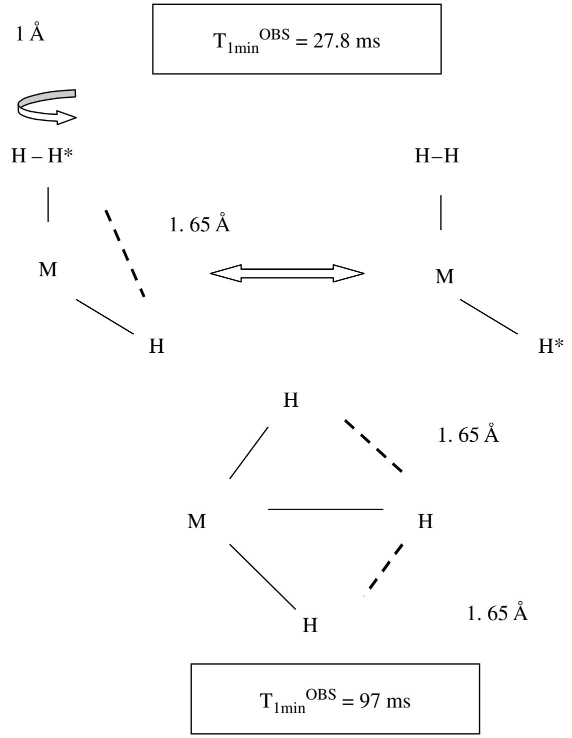


Figure 7.7 ^{1}H $T_{1\,min}$ times calculated at 250 MHz for: a resonance of a hydride/dihydrogen complex with a fast-spinning (H_2) ligand and fast hydride/dihydrogen exchange; a resonance of a classical trihydride system

7.4 Partially Relaxed NMR Spectra

Partially relaxed NMR spectra, recorded by standard inversion recovery experiments with time delays $\tau < T_1$, are also useful for structural diagnostics in solution. For example, the room-temperature reaction:

$$\begin{aligned}
&ReH_2(CO)(NO)(PR_3)_2 + (CH_3)_2C{=}O + CF_3COOH \overset{-70^\circ C}{\Rightarrow} \\
&[ReH(CO)(NO)(PR_3)_2\{(CH_3)_2CH - OH\}]^+[CF_3COO]^- \overset{25^\circ C}{\Rightarrow} \\
&\quad [ReH(CO)(NO)(CF_3COO)(PR_3)_2] + (CH_3)_2CHOH \qquad (7.12)
\end{aligned}$$

yields the Re monohydride and the alcohol, as products of an ionic hydrogenation. These products can be easy identified by the traditional ^{1}H NMR spectra. However, a low-temperature reaction (7.12) leads to an intermediate compound where the alcohol molecule can bind to the metal center [12]. Figure 7.8 shows schematically the partially relaxed ^{1}H NMR spectrum

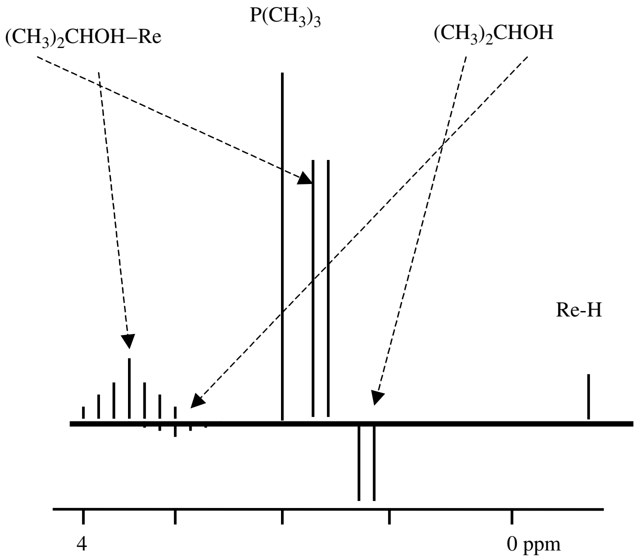


Figure 7.8 Partially relaxed ^1H NMR spectrum (schematic), recorded at −70°C in a toluene solution after the low-temperature hydrogenation reaction (Equation 7.12). The spectrum is obtained by the inversion recovery experiment at $\tau < 0.5$ s. The signals with positive and negative phases belong to the alcohol complex $[ReH(CO)(NO)(P((CH_3)_3)_2\{(CH_3)_2CHOH\}]^+ [CF_3COO]^-$ and free $(CH_3)_2CHOH$

recorded at the low temperature. As can be seen, the resonances of the organometallic and alcohol fragments are practically relaxed while a free alcohol molecule (the lines with negative phases) is far from full relaxation. In other words, motions of the organometallic and coordinated alcohol moieties are correlated, and thus the partially relaxed spectra strongly support the structure of the low-temperature intermediate.

Owing to small chemical shift differences, the signals observed in NMR spectra often overlap to give broadened lines. Partially relaxed spectra can help in studies of such lines when T_1 times of the overlapped resonances are different. For example, after shaking a toluene-d_8 solution of $RuH_4(PPh_3)_3$ under a D_2 atmosphere, the ^1H NMR spectra reveal a D_2/H_2 exchange:

$$RuH_4(PPh_3)_3 + D_2 \Longleftrightarrow RuDH_3(PPh_3)_3 + HD \qquad (7.13)$$

$$Ru\,DH_3(PPh_3)_3 + HD \Longleftrightarrow RuD_2H_2(PPh_3)_3 + H_2$$

In fact, the initial integral intensity of the hydride resonance in $RuH_4(PPh_3)_3$ (−7.2 ppm) decreases and typical signals of H_2 and HD molecules appear at ~ 4.5 ppm. The residual hydride line is strongly broadened (30 Hz) and thus the resonances of isotopomers are not resolved. In contrast, the partially relaxed ^1H NMR spectra (Figure 7.9) [13] recorded by inversion recovery

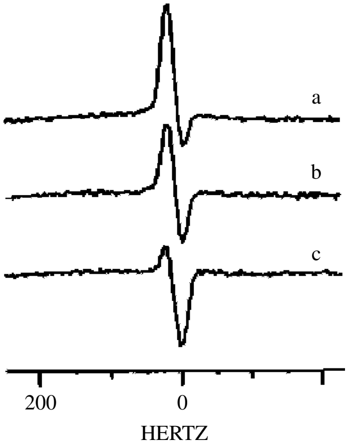


Figure 7.9 ^1H NMR signals of hydride ligands of the incompletely deuterated complex $RuH_4(PPh_3)_3$ collected by the inversion recovery method at 280 K. (Reproduced from D. G. Gusev, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov. *Inorganic Chimica Acta* 1991; **179**: 195, with permission from Elsevier)

experiments with variations in the τ time, clearly show that the broadened line consists of two resonances with chemical shifts of −7.21 and −7.11 ppm. The former resonance, showing a smaller relaxation rate, can be assigned to $RuHD_3(PPh_3)_3$. The second line corresponds to $RuH_2D_2(PPh_3)_3$. It must be emphasized that this methodology is quite suitable for any nuclei.

Bibliography

1. G. J. Kubas. *Metal Dihydrogen and σ-Bond Complexes*. Kluwer/Plenum: New York, 2001.
2. J. H. Kaplan, G. Frenkel. *NMR of Chemically Exchanging Systems*; Academic Press: New York, 1980.
3. E. S. Shubina, E. V. Bakhmutova, A. M. Filin, I. B. Silaev, L. N. Teplitskaya, A. L. Chistyakov, I. V. Stankevich, V. I. Bakhmutov, V. I. Bregadze, L. M. Epstein. *Journal of Organometallic Chemistry* 2002; **657**: 155.
4. M. A. Nanny, J. P. Maza. *Environmental Science and Technology* 2001; **35**: 379.
5. E. V. Bakhmutova, V. I. Bakhmutov, G. Nikonov, A. LLedos *et al*. *Chemistry A European Journal* 2004; **10**: 661.
6. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.
7. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, A. B. Vymenits. *Inorganic Chemistry* 1995; **34**: 214.
8. R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Longman: London, 1986.

9. V. I. Bakhmutov, T. Burgi, P. Burger, H. Berke. *Organometallics* 1994; **13**: 4203.
10. D. G. Hamilton, R. H. Crabtree. *Journal of the American Chemical Society* 1988; **110**: 4126.
11. P. J. Desrosiers, L. Cai, Z. Lin, R. Richards, J. Halpern. *Journal of the American Chemical Society* 1991; **113**: 4173.
12. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, D. Y. Antonov. *Inorganica Chimica Acta* 1998; **278**: 122.
13. D. G. Gusev, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov. *Inorgica Chimica Acta* 1991; **179**: 195.

8 Internuclear Distances from ^{1}H T_1 Relaxation Measurements in Solution

8.1 X—H Distances: Metal–Hydride Bond Lengths 98

8.1.1 How to Determine Metal–Hydride Bond Lengths by Standard ^{1}H T_1 Measurements 101

8.1.2 Metal–Hydride Bond Lengths by ^{1}H T_{1sel} and ^{1}H $T_{1\,min}$ Measurements 104

8.2 Proton–Proton Distances by Standard ^{1}H T_1 Measurements 108

8.3 H—H Distances by T_{1sel}/T_{1bis} Measurements 111

8.4 H···H Distances in Intermediates 115

8.5 Analyzing the Errors in ^{1}H T_1 Determinations of Internuclear Distances 119

Bibliography 120

If relaxation in a pair of nuclei is monoexponential and completely governed by hetero- or homonuclear dipolar coupling in this pair, then measurements of relaxation rates is a direct way to determine interatomic distances. However, in most cases, nuclei relax by a combination of different mechanisms or different dipolar interactions. Such a situation is typical of molecular systems where, for example, X—H or H—H distances are determined by NMR experiments on target nuclei (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F or ^{31}P), which are surrounded by a great number of protons. In such cases, a necessary dipolar contribution must be correctly evaluated from a measured (total) relaxation rate. In this chapter, we consider the methodology of approaches to separations of dipolar contributions based on the direct ^{1}H T_1, ^{1}H T_{1sel} and ^{1}H T_{1bis} measurements or their combinations and also on so-called indirect relaxation experiments. Finally, we analyze errors in determinations of internuclear distances.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

8.1 X—H Distances: Metal–Hydride Bond Lengths

As we have shown, the strength of heteronuclear dipolar coupling depends on the nature of interacting nuclei. Since protons have the largest γ value and practically 100% natural abundance (Table 1.1), dipole–dipole interactions involving their participation are most significant. At a constant internuclear distance in an H—X pair, the heteronuclear dipolar coupling reduces proportionally to coefficient k, calculated via the equation:

$$k = 0.44\,(\nu_X/\nu_H)^2 I_X(I_X + 1) \tag{8.1}$$

where ν_H and ν_X are the NMR frequencies of H and X nuclei, respectively, and I_X is the spin of X nuclei. Table 8.1 lists the k values, obtained by Equation (8.1) together with the natural abundance of X nuclei. It is easy to see that determinations of internuclear distances or bond lengths will be problematic for ^1H—^{14}N or ^1H—^{103}Rh pairs because of the weak dipolar coupling, particularly when a large number of protons surrounds the target nuclei. Proton–boron dipole–dipole interactions are considerably stronger and, for example, the ^1H and ^{11}B T_1 measurements in $NaBH_4$ lead to a B—H distance of 1.26 Å, in good agreement with the neutron diffraction data [1]. The natural abundance of ^{13}C and ^{15}N isotopes is too low and therefore ^1H T_1 experiments are not appropriate for determinations of H—C and H—N bond lengths. On the other hand, these distances are determinable by T_1 experiments on ^{13}C or ^{15}N nuclei. For example, ^{15}N T_1 relaxation studies of labeled ^{13}C—^{15}N fragments finally lead to C—N distances when the ^{13}C—^{15}N dipolar contributions are precisely evaluated from relaxation

Table 8.1 Strength of dipolar coupling in pairs of H/X nuclei as a function of the nature of X nuclei in the external magnetic field of 7.05 T

Isotope	Spin I	ν_0 (MHz)	k	Natural abundance (%)
^1H	1/2	300	1	100
^{11}B	3/2	96.2	0.14	80.1
^{31}P	1/2	121.4	0.054	100
^{14}N	1	21.7	0.0046	99.6
^{103}Rh	1/2	9.6	0.0003	100
^{55}Mn	5/2	74.3	0.24	100
^{59}Co	7/2	71.2	0.39	100
^{93}Nb	9/2	73.4	0.65	100
^{187}Re	5/2	68.2	0.13	62.6
^{181}Ta	7/2	36.0	0.1	99.9
^{51}V	7/2	78.9	0.48	99.7
^{195}Pt	1/2	64.5	0.015	33.8

rates, measured experimentally. The latter dictates the real accuracy of C–N determinations. In the solid state these dipolar contributions can be extracted by removing the effects of chemical shift anisotropy in the so-called DRAMA and REDOR experiments [2]. Then, the internuclear distances can be found by simulations of lineshapes in NMR spectra obtained as parts of two-dimensional experiments.

In spite of weak dipole–dipole interactions in the ^{1}H–^{195}Pt pair, this case is very convenient for T_1 relaxation studies in solution. In fact, a ^{1}H NMR spectrum of an H–Pt molecular fragment exhibits the central resonance and two satellite lines, corresponding to ^{1}H nuclei, attached to the nonmagnetic and magnetic Pt isotopes, respectively (Figure 8.1). It is obvious that, if relaxation times of satellite lines are shorter, then ^{1}H–^{195}Pt dipolar contributions are easy calculated as $1/T_1(\text{sat}) - 1/T_1(\text{centr})$ [3]. A similar situation can be expected for mercury hydride complexes $H^{199}HgR$. In contrast, the central and satellite lines of the H^A ligand, binding to the W center in binuclear complex $Cp_2TaH^X{}_2H^A$–$W(CO)_5$, relax identically [4]. In fact, the NMR frequency of ^{183}W nuclei is too low (12.5 MHz) to provide a significant channel of nuclear relaxation.

It follows from Table 8.1 that the large spin numbers of ^{93}Nb, ^{51}V, ^{55}Mn, ^{187}Re, ^{59}Co and ^{181}Ta nuclei compensate their lower Larmor frequencies. For this reason, these H–M bond lengths can be successfully determined by ^{1}H T_1 relaxation measurements in solution. As we show below, the best way is location of minimal ^{1}H T_1 times by variable-temperature experiments. When ^{1}H relaxation is completely governed by proton–metal dipole–dipole interactions, metal–hydride distances r(M–H) are easy determined via

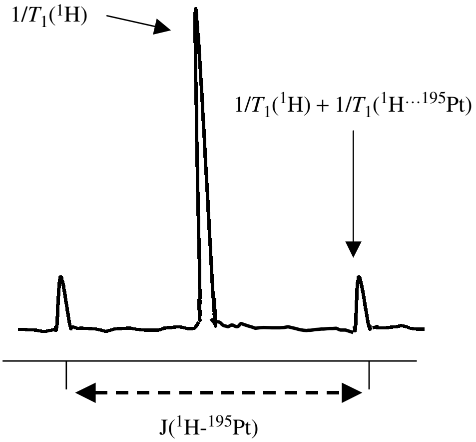


Figure 8.1 ^{1}H NMR spectrum and relaxation rates, $1/T_1$, of a Pt-hydride molecule (schematically)

Equation (4.4), rewritten in the form [5]:

$$r(\mathrm{M{-}H}) = C_{\mathrm{M{-}H}}(200\ T_{1\,\mathrm{min}}/\nu_{\mathrm{H}})^{1/6} \tag{8.2}$$

where r(M−H), $T_{1\,\mathrm{min}}$, and ν_H are measured in Å, seconds and MHz, respectively. In turn, coefficients $C_{\mathrm{M-H}}$ in Equation (8.2) can be calculated by using the magnetic properties in Tables 1.1 and 8.1. For example, Ta, Co, Nb, Re and Mn nuclei give $C_{\mathrm{M-H}}$ equal to 2.001, 2.491, 2.722, 2.228 and 2.287, respectively. It is easy to show that $C = 2.405$ for a pair of protons. Thus, the metal−hydride and proton−proton dipole−dipole interactions are comparable [5, 6].

These considerations show that significant metal−hydride dipole−dipole interactions shorten relaxation times of hydride resonances. For example, hydride ligands with identical environments in two structurally related complexes $PP_3Rh{-}H$ and $PP_3Co{-}H$ demonstrate the quite different ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times: 543 and 62 ms in $PP_3Rh{-}H$ and $PP_3Co{-}H$, respectively (Table 8.2). It should be emphasized that the strong cobalt−hydride coupling in classical cobalt hydrides can lead to short relaxation times close to those measured in dihydrogen complexes (compare the $T_{1\,\mathrm{min}}$ values in complexes $[CoH_2(dppe)_2]^+$ and $ReCl(H_2)(dppe)_2$). It is obvious that such interactions can play a significant role, even in the ^1H T_1 behavior of dihydrogen ligands. Calculate, for example, ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times of ^1H relaxation by proton−proton and niobium−proton dipole−dipole interactions at 200 MHz in a quite reasonable model of dihydrogen complexes $Nb{-}(H_2)$ (Figure 8.2). If the (H_2) ligand is not spinning, then the ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$(H−H) and ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$(Nb−H) values are calculated via Equations (7.11) and (8.2) as 0.0052 and 0.0836 s, respectively. Thus, Nb−H dipolar interactions provide 5.9% of the total relaxation rate of an immobile dihydrogen ligand. According to Woessner's expression (see Equation 6.7), a fast (H_2) rotation partially averages the proton−proton dipolar coupling, leading to a four-fold ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$ elongation. By analogy, a (H_2) rotation rapidly reorients the Nb−H vector and thus niobium−proton dipole−dipole interactions reduce proportionally to a factor $(3\cos^2\theta - 1)^2/4$

Table 8.2 ^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times measured in solutions of the classical transition metal hydride complexes with strong metal−hydride dipole−dipole interactions (recalculated for 250 MHz)

Compound	^1H $T_{1\,\mathrm{min}}$ (ms)	Solvent
$CoH(dppe)_2$	50.0	Toluene-d_8
$[CoH_2(dppe)_2]^+$	53.7	Toluene-d_8
PP_3CoH	62.0	TDF
$[PP_3CoH_2]^+$	51.5	TDF
PP_3RhH	543.0	TDF
$ReCl(H_2)(dppe)_2$	53.7	Toluene-d_8

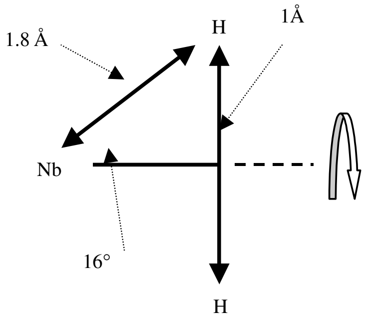


Figure 8.2 Proton–niobium and proton–proton dipole–dipole interactions in a niobium dihydrogen complex with a fast-spinning (H_2) ligand

where $\theta = 16°$ (Figure 8.2). Under these conditions, the ^1H $T_{1\,min}$(H–H) and ^1H $T_{1\,min}$(Nb–H) times are 0.021 and 0.107 s, respectively, and the Nb–H dipolar contribution gives 16.3% of the total ^1H relaxation rate. Such contributions cannot be ruled out in relaxation studies of dihydrogen complexes.

Finally, it must be emphasized that the metal–hydride dipole–dipole contributions will increase in binuclear hydride systems where H ligands are bridging between two metal atoms. For example, the rhenium–hydride dipolar coupling governs 90% of the ^1H T_1 relaxation rate in complex $(\mu\text{-}H)_2Re_2(CO)_8$.

8.1.1 How to Determine Metal–Hydride Bond Lengths by Standard ^1H T_1 Measurements

Dipolar coupling between protons and ^{14}N, ^{13}C or ^{17}O nuclei is too weak, and therefore hydride resonances in the complexes, depicted in Figure 8.3, relax completely by metal–hydride dipole–dipole interactions. For these reasons, ^1H $T_{1\,min}$ times, measured by standard inversion recovery experiments, directly give M–H bond lengths via Equation (8.2). For example, the Mn–H bond length in $MnH(CO)_5$, determined by the NMR relaxation technique in solution, is as long as 1.65 ± 0.05 Å [7] in good agreement with 1.60 ± 0.03 Å obtained by neutron diffraction in the solid state. Note that a slight elongation of the Mn–H distance, found in solution, can be connected with fast Mn–H vibrational motions (see Chapter 10).

Figure 8.4 illustrates a more typical situation, where the H ligand is adjacent to another hydride atom and in addition, to a number of protons and phosphorus nuclei located in the ligand environment. Under these conditions, the ^1H total relaxation rate, $1/T_1^{TOT}$, is:

$$1/T_1^{TOT} = 1/T_1(\text{H–HM}) + 1/T_1(\text{M–H}) + 1/T_1(\text{H–H}) + 1/T_1(\text{H–P}) + 1/T_1^* \quad (8.3)$$

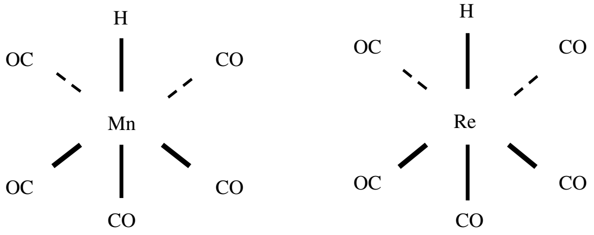


Figure 8.3 The octahedral Mn and Re hydride complexes, where metal–hydride dipole–dipole interactions completely control spin–lattice relaxation rates of hydride ligands

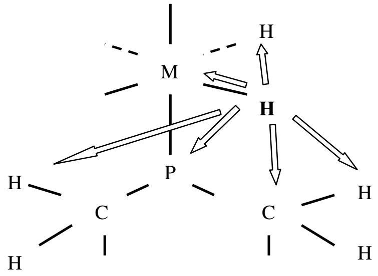


Figure 8.4 Schematic representation of hydride–hydride, hydride–metal, hydride–proton and hydride–phosphorus dipole–dipole interactions contributing to the ^{1}H spin–lattice relaxation of the marked hydride ligand

where $1/T_1$(H–HM), $1/T_1$(M–H), $1/T_1$(H–H) and $1/T_1$(H–P) correspond to relaxation contributions caused by hydride–hydride, hydride–metal, hydride–proton and hydride–phosphorus dipolar couplings, respectively. A contribution from other relaxation mechanisms (for example, the CSA mechanism) is shown as $1/T_1{}^*$. Since hydride–phosphorus dipolar interactions are relatively small (see the k values in Table 8.1), the protons, located in the ligand environment, make one of the principal contributions to the relaxation rate of hydride resonances. This contribution can be 'removed chemically' with a total deuteration of phosphorus ligands. Then, the hydride relaxation in deuterated molecules will be governed by metal–hydride interactions and ^{1}H T_1 measurements will lead to determinations of the M–H bond lengths. This methodology has been used in studies of trihydride $(Cp)_2NbH^X{}_2H^A$ and its deuterated derivatives $(Cp)_2NbD^XH^XH^A$ and $(Cp)_2NbD^XD^XH^A$ [8] (Figure 8.5). Referring back to chapter 4 Figure 4.6 shows the ^{1}H NMR spectrum of the isotopomeric mixture in an H^A region. Owing to a significant deuterium perturbation of the chemical shift (the so-called isotopic chemical shift), all the H^A resonances are well resolved and the corresponding ^{1}H T_1 times can be accurately measured. It follows from Figure 8.5 that the displacement of ^{1}H for ^{2}H is accompanied by an increase of relaxation

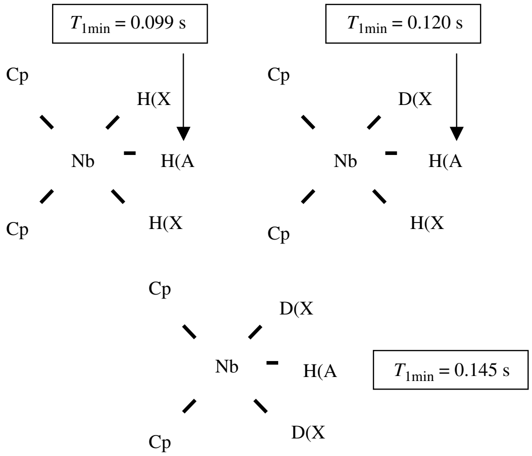


Figure 8.5 Structures of the niobium trihydride and its partially-deuterated derivatives, $(Cp)_2NbD(X)H(X)H(A)$ and $(Cp)_2NbD(X)_2H(A)$ [8]. The ^1H T_1 times are measured for the H(A) ligands in a toluene-d_8 solution at 400 MHz and 220 K

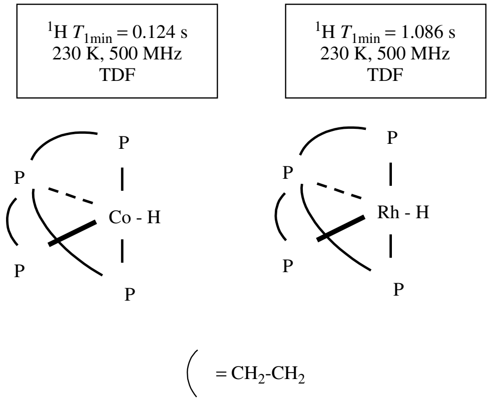


Figure 8.6 The structurally-similar cobalt and rhodium monohydrides, illustrating the contribution of metal–hydride dipole–dipole contributions to the total T_1 relaxation rates of hydride ligands

times. The longest ^1H T_1 time ($T_{1\,min}$ = 0.145 s, 400 MHz) is measured for the complex in which the H^A ligand is surrounded by two deuterons. The niobium–hydride interactions are dominant in $(Cp)_2NbD^XD^XH^A$ and thus the Nb–H(A) distance can be calculated via Equation (8.2). As has been noted, the CSA relaxation is often responsible for the appearance of an additional contribution $1/T_1{}^*$ in Equation (8.3). In the case of the Nb trihydride, this mechanism is not effective because the experiments in a high-temperature zone at 200 and 400 MHz show identical ^1H T_1 times.

Metal–hydride contributions are well evaluated by comparison of nuclear relaxation in structurally similar compounds. The hydride systems in Figure 8.6 have the same ligand environment [9] and thus $1/T_1$(H–H) and $1/T_1$(H–P) contributions are identical in both compounds. Since the γ value of ^{103}Rh nuclei is very low, the rhodium–hydride dipolar coupling is negligible and for this reason, the H–H and H–P dipolar interactions, govern a minimal T_1 time of 1.086 s. Then, $1/T_{1\,min}{}^{TOT} = 1/1.086 + 1/T_{1\,min}(\text{Co–H})$ and the $T_{1\,min}$(Co–H) time is calculated as 0.140 s. Finally, this value gives, via Equation (8.2), a Co–H bond length of 1.54 Å in good agreement with the solid-state data [9].

8.1.2 Metal–Hydride Bond Lengths by ^{1}H T_{1sel} and ^{1}H $T_{1\,min}$ Measurements

Metal–hydride contributions (as well as other heteronuclear dipolar contributions) can be evaluated spectroscopically by nonselective (T_1) and selective (T_{1sel}) relaxation experiments. Take $1/T_1$(H–M) and $1/T_1$(H–H) as relaxation rates caused by metal–hydride interactions and dipole–dipole interactions between a hydride ligand and all the protons in a molecule, respectively. Then the total relaxation rates, measured by the nonselective and selective pulses, are:

$$1/T_1 = 1/T_1(\text{H–M}) + 1/T_1(\text{H–H}) \quad (8.4)$$

$$1/T_{1sel} = 1/T_1(\text{H–M}) + 1/T_{1sel}(\text{H–H}) \quad (8.5)$$

The corresponding proton–proton and metal–proton contributions are written as:

$$1/T_1(\text{H–H}) = 0.3\,\gamma_H{}^4\,\hbar^2\,r(\text{H–H})^{-6}\{\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2)\} \quad (8.6)$$

$$1/T_{1sel}(\text{H–H}) = 0.3\,\gamma_H{}^4\,\hbar^2\,\text{r}(\text{H–H})^{-6}\{\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 2\tau_c/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + \tau_c/3\} \quad (8.7)$$

$$1/T_1(\text{M–H}) = (2/15)\gamma_H{}^2\,\gamma_M{}^2\,\hbar^2\,I(I+1)r(\text{M–H})^{-6} \times \{3\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 6\tau_c/(1+(\omega_H+\omega_M)^2\tau_c{}^2) + \tau_c/(1+(\omega_H-\omega_M)^2\tau_c{}^2)\} \quad (8.8)$$

If T_1 and T_{1sel} times are measured in high-temperature zones, i.e. at $\omega_H{}^2\tau_c{}^2 \ll 1$, then the ratio between proton–proton and metal–proton contributions k can be expressed via:

$$k = \{0.3\,\gamma_H{}^4\,\hbar^2\,r(\text{H–H})^{-6}\}/\{(2/15)\gamma_H{}^2\,\gamma_M{}^2\,\hbar^2\,I(I+1)r(\text{M–H})^{-6}\} = (f-1)/(0.5-f/3) \quad (8.9)$$

where $f = T_{1sel}/T_1$ [10]. Finally a combination of Equations (8.4), (8.5) and (8.9) gives:

$$1/T_1 = (4/30)r(\mathrm{M{-}H})^{-6}\,\gamma_H^{\,2}\,\gamma_M^{\,2}\,\hbar^2\,I(I+1)[(3+\mathrm{k})\times\tau_c/(1+\omega_H^{\,2}\tau_c^{\,2}) + 4\mathrm{k}\tau_c/(1+4\omega_H^{\,2}\tau_c^{\,2}) + 6\tau_c/(1+(\omega_H+\omega_M)^2\tau_c^{\,2}) + \tau_c/(1+(\omega_H-\omega_M)^2\tau_c^{\,2})] \quad (8.10)$$

Thus, if the T_{1sel} times are measured in a high-temperature region, the variable-temperature T_1 data can be fitted to Equation (8.10) to give the metal–hydride distance, r(M–H), the activation energy of molecular reorientations E_a, and the correlation constant τ_0. Note that the fitting procedures can be performed with the least-squares linear regression programs in the commercial software Matlab package. Figure 8.7 illustrates fitting the relaxation data, collected in a toluene-d_8 solution of complex $ReH_2(CO)(NO)(POPr^i{}_3)_2$. As can be seen, Equation (8.10) closely follows the experimental T_1 times in the large temperature diapason. Moreover, the E_a and τ_0 values, obtained by ^1H T_1 relaxation experiments at 200 and 300 MHz, are practically identical (Figure 8.8).

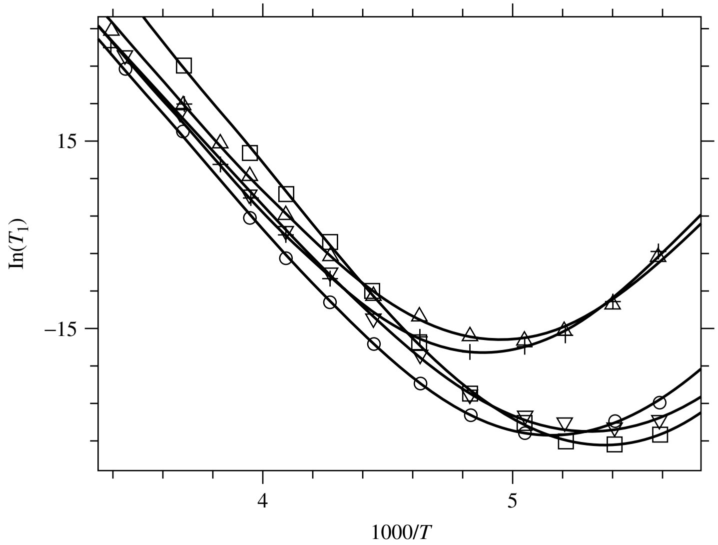


Figure 8.7 Variable-temperature ^1H T_1 data for the hydride resonances in $ReH_2(CO)(NO)(POPr^i{}_3)_2$; 200 MHz: circles, ReH with $\delta = -1.51$ ppm; downward triangles, ReH with $\delta = -4.78$ ppm; 300 MHz; crosses, ReH with $\delta = -1.51$ ppm; upward triangles, ReH with $\delta = -4.78$ ppm. (Reproduced from D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry*, 1993; **32**: 3270, with permission from Elsevier)

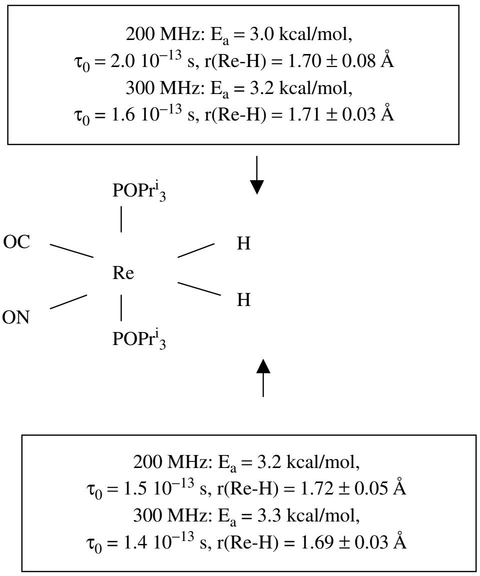


Figure 8.8 Re-H bond lengths and parameters of molecular motions (E_a and τ_0) determined for the Re dihydride complex by the variable-temperature ^{1}H T_1, T_{1sel} relaxation measurements at 200 and 300 MHz in toluene-d_8 [10]

Analysis of Equation (8.10) shows that errors in the r(M—H) determinations by the T_{1sel}/T_1 method depend on the accuracy of the k values. To minimize the errors, the T_{1sel} and T_1 times should be measured in a high-temperature region by several independent experiments at each temperature. Under these conditions, the difference between the Re—H bond lengths in the isomeric Re hydrides (Figure 8.9) is actually meaningful, illustrating a large transligand effect. It must be emphasized again that the very similar activation energies of molecular reorientations (and also the τ_0 values), obtained for both compounds, give strong support to the reliability of these experiments.

According to the data in Figure 8.7, the ^{1}H T_1 times go through minima ($T_{1\,min}$). Under these conditions, Equation (8.10) is rewritten as:

$$r(\text{M—H}) = C\,[(1.4k + 4.47)\,T_{1\,min}/\nu]^{1/6} \qquad (8.11)$$
$$C = 10^7[\gamma_H{}^2\,\gamma_M{}^2\,\hbar^2\,I(I+1)/15\pi]^{1/6}$$

where r(M—H), $T_{1\,min}$ and ν are measured in Å, seconds and MHz, respectively. In the case of Re, Mn, Nb and Ta nuclei, constant C is calculated as 4.20, 4.31, 5.11 and 3.74, respectively. Thus, locations of ^{1}H $T_{1\,min}$ times and measurements of ^{1}H T_{1sel} values in high-temperature zones give r(M—H) via Equation (8.11). Table 8.3 gives examples of such studies carried out in solutions of the niobium hydride systems [11] depicted in Figure 8.10. Owing to the so-called nonclassical interligand Si—H interactions, the $SiMe_2Cl$ groups

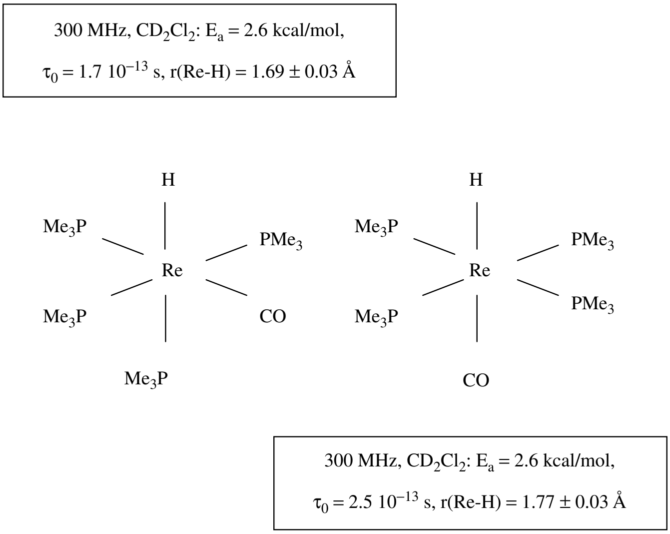


Figure 8.9 Metal–hydride bond lengths and parameters of molecular motions (E_a and τ_0) measured in two Re monohydrides by the variable-temperature ^{1}H T_1, T_{1sel} relaxation experiments in toluene-d$_8$ [10]

Table 8.3 Nb–H bond lengths (Å) in complexes I–IV (Figure 8.10) obtained by X-ray (or neutron diffraction, ND) analysis in the solid state, quantum-chemical calculations (DFT), and the $T_{1sel}/T_{1\,min}$ measurements (NMR) in solution (tolene-d$_8$)

Complex	Hydride	X-ray	DFT	NMR	ND
I	H^A	1.65	1.750	1.79	
	H^X	1.70	1.734	1.80	
		1.76			
II	H^A	1.66	1.793 (1.783)[a]	1.74	
	H^X	1.76	1.745 (1.740)[a]	1.675	
III	H^X	-	1.739 (1.744)[a]	1.714	
IV	H^A	1.74	1.811 (1.791)[a]	1.783	1.816

[a]Different basis set

can affect the Nb–H bond lengths. In accord, the Nb–H bond, neighboring the $SiMe_2Cl$ ligand, is remarkably elongated. This effect is reasonably maximal in complex IV containing two $SiMe_2Cl$ groups. Finally, note that the Nb–H bond lengths in Table 8.3, obtained by NMR relaxation in solution, are longer than those determined by X-ray diffraction in the solid state. In

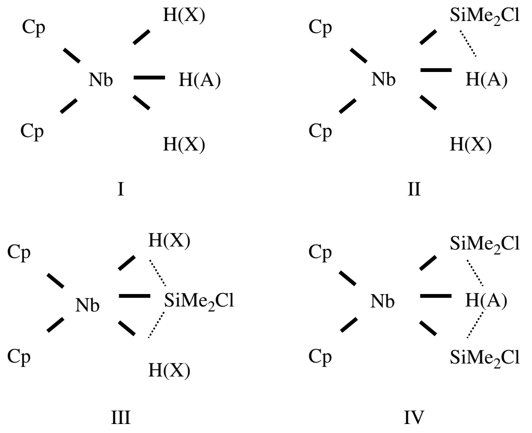


Figure 8.10 The niobium trihydride complexes and its $SiMe_2Cl$ derivatives, illustrating influence of non-classical interligand Si···H interactions on the niobium-hydride bond lengths (Table 8.3)

fact, for objective reasons, the X-ray method underestimates metal–hydride distances while the solution relaxation experiments, DFT calculations and neutron diffraction show very similar data.

Applications of the ^1H $T_{1sel}/T_{1\,min}$ method have some restrictions. It is obvious that the inverting 180° pulse will be selective when one of two closely located resonances is excited, but the second is not. Thus, the first restriction can be defined as a minimal chemical shift difference, expressed in Hz, when the acting pulse remains selective. This condition depends on the hardware of NMR spectrometers. However, a crude estimation is 25–30 Hz. The second restriction connects with the nature of the molecules investigated. In fact, the $T_{1sel}/T_{1\,min}$ approach cannot be applied if a selectively excited resonance is involved in a slow chemical exchange.

8.2 Proton–Proton Distances by Standard ^1H T_1 Measurements

Distances between pairs of protons are accurately determined by standard ^1H T_1 experiments when the corresponding proton–proton dipole–dipole contributions are truly evaluated from the total relaxation rates. If the molecular motion correlation times τ_C are obtained independently, for example, by relaxation experiments on other nuclei, then H–H distances can be calculated via Equation (4.7). The relatively bulky molecular systems often show minimal relaxation times, ^1H $T_{1\,min}$. Under these conditions, r(H–H) distances are:

$$r(\mathrm{H{-}H}) = 5.815\ (T_{1\,min}/\nu)^{1/6} \tag{8.12}$$

where $T_{1\,\mathrm{min}}$, r(H–H) and ν are measured in seconds, Å and MHz, respectively [6]. On the other hand, these V-shaped plots of ln(^{1}H T_1) versus $1/T$ can be fitted to Equation (4.5) to give r(H–H), E_a and τ_0. It is obvious that the fitting procedures are preferable. First, they give a better accuracy in r(H–H) calculations, owing to a larger mass of treated experimental data. Second, good agreements between the theoretical and experimental curves will independently confirm the correctness of an applied dipolar relaxation model. Below we demonstrate different approaches to r(H–H) determinations in solution.

Since dipolar couplings between protons and ^{17}O, ^{13}C and ^{187,189}Os nuclei are negligible, proton–proton dipole–dipole interactions make a major contribution to the ^{1}H relaxation rates in the osmium hydride cluster [3] depicted in Figure 8.11. The ^{1}H T_1 times, measured by standard inversion recovery experiments, are practically identical for both hydride resonances in toluene-d$_8$ at 90 MHz (Figure 8.11). This is good evidence for the isotropic character of molecular motions. According to variable-temperature measurements, the ^{1}H T_1 times vary from 1.67 s (252 K) to 0.73 s (188 K) and go through a minimum of 0.5 s observed at 207 K. The data are well fitted to Equation (4.5) and thus H–H dipole–dipole interactions govern completely the hydride relaxation in the complex, at least at relatively low magnetic fields. Finally the r(H–H), E_a and τ_0 values are very plausible (Figure 8.11) and identical for both hydride resonances.

Hydride resonances of transition metal hydride clusters show significant chemical shift anisotropies ($\Delta\sigma \sim 20$ ppm) in the solid-state ^{1}H NMR

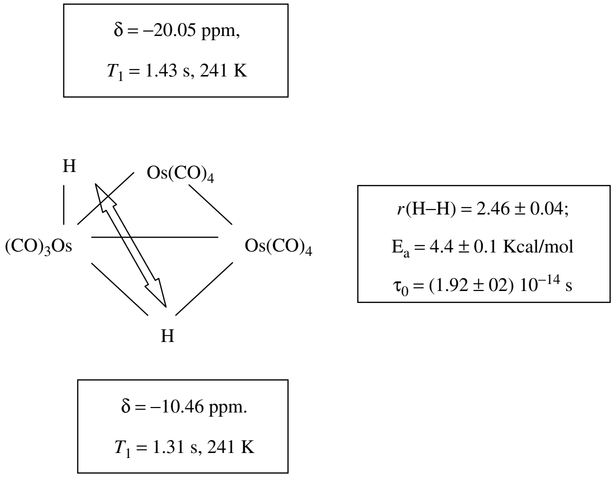


Figure 8.11 The ^{1}H chemical shifts, the H–H distance and molecular motion parameters determined for the osmium hydride cluster by the variable-temperature ^{1}H T_1 measurements at 90 MHz in toluene-d$_8$ [3]

spectra [3]. Since the CSA relaxation rate is proportional to the B_0^2 and $\Delta\sigma^2$ values, the CSA mechanism can become effective at higher magnetic fields. In the case of the Os system in Figure 8.11, the ^1H $T_{1\,min}$ time, measured at 90 MHz (0.5 s), can be recalculated via Equation (4.9) as 2.22 s at 400 MHz to account for the dipolar nuclear relaxation. However, a ^1H $T_{1\,min}$ time, obtained experimentally, is shorter (1.93–2.00 s at 227 K). Then, in the presence of the CSA contribution, the total hydride relaxation rate is:

$$\begin{aligned} 1/T_1^{TOT} &= 0.3\,(\mu_0/4\pi)^2\,\gamma_H{}^4\,\hbar^2\,r(\mathrm{H{-}H})^{-6} \\ &\quad\times [\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2)] \\ &\quad+ (2/15)\,\gamma_H{}^2\,B_0{}^2(\Delta\sigma)^2[\tau_c/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2)] \end{aligned} \tag{8.13}$$

Now the r(H–H), E_a, and τ_0 values, previously obtained by relaxation measurements at 90 MHz, can be used for fitting the variable-temperature T_1 data, collected at 400 MHz, to Equation (8.13). In good agreement with the solid-state NMR, the fitting procedure leads to $\Delta\sigma$ values of 22.6 ± 2.0 and 20.0 ± 1.9 ppm for the bridging and terminal hydride ligands, respectively. It is easy to show that the CSA mechanism provides 10% of the total relaxation rate at 400 MHz. This contribution is not large because the H–H distances are overestimated by only 2% if the CSA contribution is not taken into account. However, it is obvious that the errors in the distances will increase at 500, 600 MHz or more and, for this reason, applications of highest magnetic fields in relaxation measurements are often unreasonable. In addition, the highest magnetic fields can lead to the so-called partial alignment of molecular systems. In turn, this effect can rouse anisotropy of molecular motions, perturbing the relaxation behavior. For example, the dihydrogen complex $[Os(H_2)(PPh_3)_2(bpy)(CO)]^+$ shows the $T_{1\,min}(H_2)$ time of 25.2 ms at 750 MHz compared with 22.8 ms, extrapolated from 500 MHz [12].

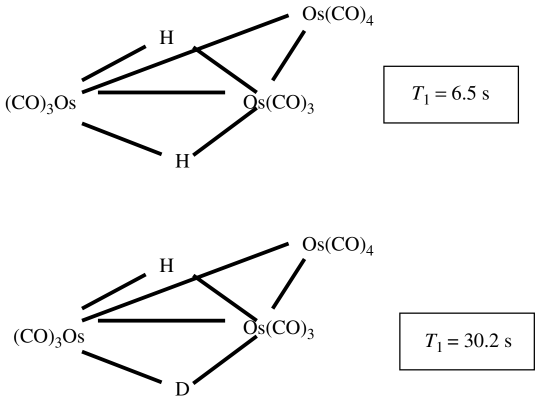


Figure 8.12 ^1H T_1 times of the dihydride osmium cluster and its partially-deuterated derivative measured at 270 MHz and 298 K

Proper proton–proton dipolar contributions can be accurately evaluated by partial deuteration of compounds under investigation. For example, ^{1}H T_1 measurements at 270 MHz and 298 K in solutions of isotopomeric hydride cluster systems depicted in Figure 8.12 [3], give the proton–proton relaxation rate, calculated as $1/T_1(\mathrm{DD}) = (1/6.5 - 1/30.2)(1/0.96)$, where the factor 1/0.96 compensates the residual dipolar coupling by the ^{2}H nucleus. In turn, the $1/T_1$(DD) leads to r(H–H) = 2.35 ± 0.03 Å via Equation (4.7) in excellent agreement with the neutron diffraction studies (r(H–H) = 2.37 Å). Note that the τ_C value, necessary for the r(H–H) calculation, has been obtained by ^{13}C and ^{17}O T_1 relaxation experiments on the same compound.

8.3 H–H Distances by T_{1sel}/T_{1bis} Measurements

An alternative method for separation of proton–proton dipole–dipole contributions is based on a combination of the selective (T_{1sel}) and biselective (T_{1bis}) relaxation time measurements [10]. Theoretically, the difference between the $1/T_{1sel}$ and $1/T_{1bis}$ rates gives the *cross-relaxation rate* σ_{ij}:

$$(1/T_{1sel} - 1/T_{1bis})_i = (1/T_{1sel} - 1/T_{1bis})_j = \sigma_{ij}$$

$$\sigma_{ij} = 0.1\,(\mu_0/4\pi)^2\,\gamma_H{}^4\,\hbar^2\,r(\mathrm{H}_i\text{–}\mathrm{H}_j)^{-6}\,[6\tau_c/(1 + 4\omega_H{}^2\tau_c{}^2) - \tau_c] \tag{8.14}$$

where i protons are coupled by j protons. If the molecular motion correlation times τ_c are obtained independently, then σ_{ij} measurements give H_i–H_j distances via Equation (8.14). Figure 8.13 shows the H–H distances found by ^{1}H T_{1sel}/T_{1bis} experiments on Re complexes in toluene-d_8 solutions [10]. Again,

R = CH_3, r(H···H) = 2.25 ± 0.15 Å

R = Cy, r(H···H) = 2.34 ± 0.37 Å

R = OPr^{i}, r(H···H) = 2.28 ± 0.12 Å

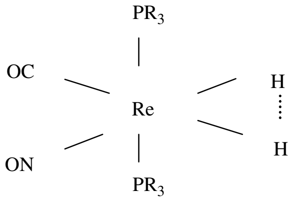


Figure 8.13 The H···H distances in the rhenium dihydride complexes determined by the ^{1}H T_{1sel}/T_{1bis} experiments in toluene-d_8 solutions [10]

the τ_c values, necessary for r(H–H) calculations, have been obtained independently by fitting the variable-temperature ^1H T_1 times to Equation (8.10). As can be seen, the experiments in solution provide good localizations of the hydride ligands, which can be compared with the solid-state data. Actually, to account for the Re–H bond lengths (see above) the H–H distances correspond to H–Re–H angles about 80° as found in the solid state.

To show the magnitudes, measured in the ^1H $T_{1sel}/^1H$ T_{1bis} experiments, and the logic of T_1 interpretations, consider the binuclear Ta/Au hydride complex (see Figure 8.14). Table 8.4 lists the relaxation data obtained for the H^X ligand. It is seen, that the nonselective T_1 time (0.28 s) is remarkably shorter than T_{1sel} (0.38 s). Nevertheless, the T_{1sel}/T_1 ratio is equal to 1.36 compared with 1.50, expected from proton–proton dipolar relaxation. This result is explained by the presence of tantalum–hydride dipole–dipole interactions. The $T_{1sel}(H^X)$ and $T_{1bis}(H^X{-}Ph)$ times are identical and thus dipole–dipole

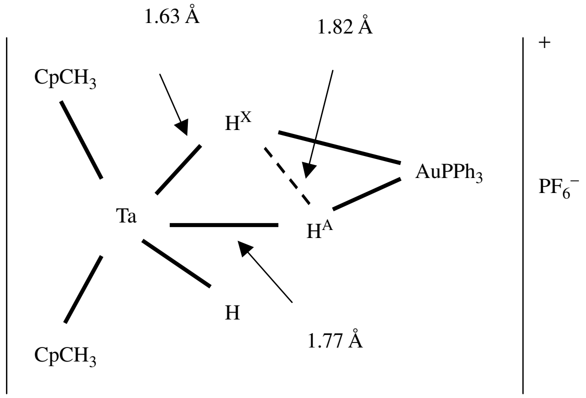


Figure 8.14 Localization of the hydride ligands ($\delta(H^A) = -0.714$ ppm, 298 K, $\delta(H^X) = 0.131$ ppm) in the binuclear transition metal hydride complex by the $T_{1\,min}$, T_{1sel} and T_{1bis} relaxation measurements in acetone-d_6

Table 8.4 T_1 data for the H^X resonance of the Ta/Au hydride complex in acetone-d_6 at 273 K and 200 MHz (CH^α and $CH\beta$ correspond to the α and β protons in the Cp ligands)

Parameter	Value (s)	Parameter	Value (s)
T_1	0.280 (0.385)[a]	$T_{1bis}(H^X{-}CH^\alpha)$	0.365
T_{1sel}	0.380 (0.528)[a]	$T_{1bis}(H^X{-}HA)$	(0.442)[a]
$T_{1bis}(H^X{-}CH_3)$	0.344 (0.488)[a]	$T_{1\,min}$[b]	0.0962
$T_{1bis}(H^X{-}Ph)$	0.383	$T_{1\,min}(H^X{-}H^A)$[b]	0.185
$T_{1bis}(H^X{-}CH\beta)$	0.363		

[a]295 K;
[b]at 210 K

interactions between the H^X ligand and protons in the Ph rings are negligible. The difference between the $T_{1sel}(H^X)$ and $T_{1bis}(H^X{-}CH^{\alpha})$ values is close to the error of the measurements (5%) and hence the corresponding dipolar contribution is also very small. The CH_3 protons provides a more remarkable contribution (compare $T_{1sel}(H^X) = 0.380$ s with $T_{1bis}(H^X{-}CH_3) = 0.344$ s). However the biggest effect is observed for the H^X/H^A pair where the $T_{1sel}(H^X)$ value is much greater than $T_{1bis}(H^X{-}H^A)$ (0.528 compared with 0.442 s at 295 K). This result shows that the $H^X{-}H^A$ dipolar coupling plays a principal role in the H^X relaxation, providing 52% of the total H^X relaxation rate. Finally, the T_1, T_{1sel}, T_{1bis} and $T_{1\,min}$ data lead to the structure in Figure 8.14.

In contrast to direct T_{1sel}/T_{1bis} measurements in Equation (8.14), the cross-relaxation terms σ_{ij} can be obtained by the one-dimensional NOESY, ROESY (rotating frame Overhauser effect) and TROESY (transfer ROE) experiments [13]. Note that selective excitation of *i* protons in NOE measurements is realized with the help of shaped pulses of 40–50 ms duration. A spin lock in the TROESY experiments is reached with the locking field where $\gamma B_1/2\pi = 2.8$ kHz. Theoretically, the cross-relaxation rates, measured by the NOE and TROE experiments, are expressed as combinations of the spectral density functions taken at certain frequencies:

$$\sigma_{ij}(\text{NOE}) = (1/4)\ (\mu_0/4\,\pi)^2\ \gamma^4\ \hbar^2\ r(\text{H}_i{-}\text{H}_j)^{-6}\ [(6J(2\omega) - J(0)] \quad (8.15)$$

$$\sigma_{ij}(\text{TROE}) = (1/8)\ (\mu_0/4\,\pi)^2\ \gamma^4\ \hbar^2\ r(\text{H}_i{-}\text{H}_j)^{-6}\ [(6J(2\omega) + 3J(\omega) - J(0)] \quad (8.16)$$

where $J(0)$, $J(\omega)$ and $J(2\ \omega)$ are τ_C, $\tau_C/(1+\omega_H{}^2\tau_C{}^2)$ and $\tau_C/(1+4\omega_H{}^2\tau_C{}^2)$, respectively. Thus, in most cases, determinations of $r(\text{H}_i{-}\text{H}_j)$ distances require a knowledge of correlation times τ_C and the character of molecular motions. The latter, as we have shown in Chapter 6, has an influence on choice of the type of the spectral density function.

In the absence of these independent data, unknown proton–proton distances can be obtained by comparison of σ_{ij}(NOE), or σ_{ij}(TROE), values, measured for a pair of protons, with the cross-relaxation terms, determined for a reference proton pair, where a proton–proton distance is known. According to this so-called isolated spin pair approximation (ISPA), the unknown distances can be calculated via the equation:

$$r(\text{H}_i{-}\text{H}_j) = r(\text{REF})\ (\sigma_{\text{REF}}/\sigma_{ij})^{1/6} \quad (8.17)$$

Unknown $r(\text{H}_i{-}\text{H}_j)$ distances can be obtained in the framework of the so-called model-free approach. According to this approach, molecular motions are formally described as a combination of slow (and isotropic) global molecular reorientations, characterizing by correlation times τ_M, and additional fast internal motions with correlation times $\tau \ll \tau_M$. Under these conditions,

the spectral density function takes the form:

$$J(\omega) = (2/5)\, S^2\, \tau_M/(1 + \omega^2\, \tau_M{}^2) \tag{8.18}$$

where S^2 is the Szabo motional parameter, varying between 0 and 1. It is obvious that at $S^2 = 1$ the internal motion is totally restricted. Again, if the S^2 and τ_M values are known, proton–proton distances are easy calculated from the cross-relaxation rates. Also, in the absence of the S^2 values, this parameter can be inserted into the expression of dipolar relaxation when the measured relaxation rates give unrealistic H–H distances in compounds with known structures.

In many cases, the correlation times of the global and internal motions are comparable. Such motions can be described by the effective correlation times τ_{EFF}. Then:

$$J(\omega) = (2/5)\, \tau_{EFF}/(1 + \omega^2\, \tau_{EFF}{}^2) \tag{8.19}$$

The τ_{EFF} values can be obtained from the σ_{ij}(NOE) (or σ_{ij}(TROE)) terms and r(H–H) distances calculated with the help of the ISPA method. In the absence of the r(H–H) distances, the σ_{ij}(NOE) and σ_{ij}(TROE) measurements lead to calculations of the τ_{EFF} via:

$$\sigma_{ij}(\mathrm{NOE})/\sigma_{ij}(\mathrm{TROE}) = (10 + 42\omega^2\, \tau_{EFF}{}^2 - 32\omega^4\, \tau_{EFF}{}^4 - 32\omega^8\, \tau_{EFF}{}^8)/$$
$$(10 + 63\omega^2\, \tau_{EFF}{}^2 + 96\omega^4\, \tau_{EFF}{}^4 + 16\omega^8\, \tau_{EFF}{}^8) \tag{8.20}$$

All these approaches have been used to determine proton–proton distances in the trisaccharide molecule (Figure 8.15) dissolved in D_2O and D_2O/DMSO mixtures [13]. Figure 8.16 illustrates the TROE, NOE and regular ^{1}H NMR spectra recorded in a D_2O solution at room temperature. The normalized NOE (and TROE) integral intensities, measured as functions of mixing times under different conditions, are shown in Figure 8.17(a). At short mixing times, the cross-relaxation terms are quantitatively determined by the slopes of linear sections in Figure 8.17(b). The NMR spectra, recorded in a D_2O solution, show positive NOEs and TROEs. In accordance with Figure 4.4,

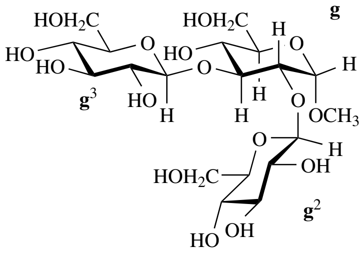


Figure 8.15 The molecular structure of the trisaccharide investigated by the NOE and TROE experiments in D_2O and D_2O/DMSO solutions [13]

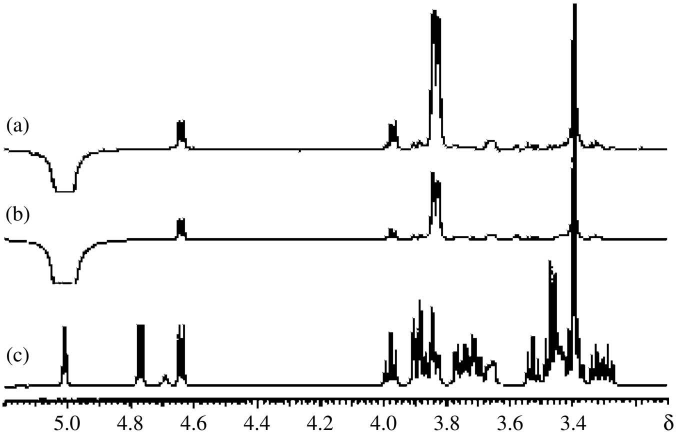


Figure 8.16 TROE (a), NOE (b) and traditional ^{1}H NMR spectra of the trisaccharide (Figure 8.15) in D_2O solution at room temperature (600 MHz). The TROE and NOE spectra are recorded at selective excitation of the H1 proton in the methyl glucoside (g) residue. (Reproduced with permission from T. Rundolf, L. Erikson, G. Widmalm. *Chemistry. A European Journal*, 2001; **7**: 1750, © John Wiley & Sons, Inc.)

overall molecular tumbling corresponds to a fast motion regime. In this case, the concept of the effective correlation times can be used to calculate the r(H–H) distances. In contrast, NOEs and TROEs are negative and positive, respectively, in D_2O/DMSO solutions. This situation corresponds to slower molecular tumbling. The calculated proton–proton distances are between 2.14 and 3.27 Å in a good agreement with the X-ray structure of the trisaccharide. Finally, it must be emphasized that errors in the experimental determinations of the cross-relaxation rates are close to 5%. In turn, these errors lead to 1% errors in $r(H_i–H_j)$ calculations.

8.4 H···H Distances in Intermediates

The dihydrogen-bonded species are good illustrations showing the methodology in studies of intermediates by the NMR relaxation technique. These species are formed when hydride ligands of transition metal hydrides act as proton acceptors in the proton transfer reactions:

$$M{-}H^{\delta-} + {}^{\delta+}HX \rightleftharpoons MH^{\delta-\cdots\delta+}HX \rightleftharpoons M(H_2)^+\,X^- \qquad (8.21)$$

The final products of these reactions are dihydrogen complexes. It is obvious that a key question in characterization of the proton transfer along dihydrogen bond is the H–H bond length. Like normal H-bonds, the $H^{\delta-\cdots\delta+}H$ bonding shows a weak or medium strength ($-\Delta H^0$ of $\leqslant$ 7–8 kcal/mol) [14].

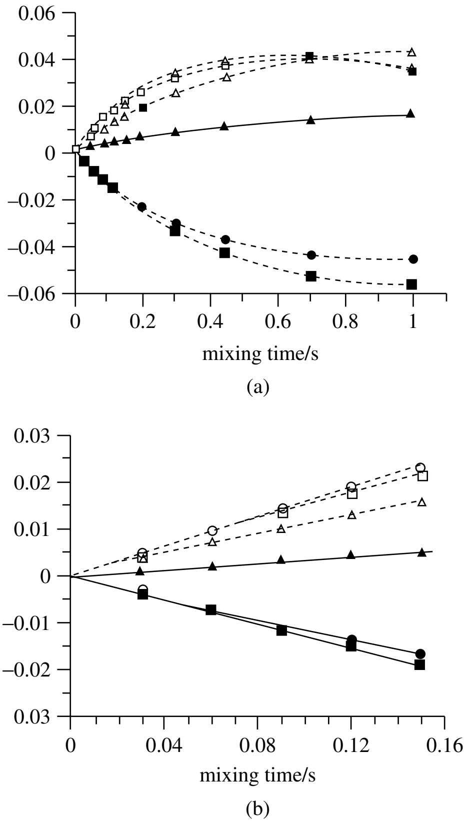


Figure 8.17 Experimental NOE (solid lines) and TROE (dashed lines) curves as a function of mixing time obtained for the H1g/H2g pair and used as the reference interaction in the ISPA distance calculations. (a) TROE curves: open upward triangles, D_2O at 600 MHz; open circles, D_2O/DMSO-D_6 at 500 MHZ; open squares, D_2O/DMSO-D_6 at 600 MHZ; NOE curves; full upward triangle, D_2O at 600 MHz; full squares, D_2O/DMSO-D_6 at 600 MHZ; full circles, D_2O/DMSO-D_6 at 500 MHZ. The corresponding initial linear regions are shown in (b). (Reproduced with permission from T. Rundolf, L. Erikson, G. Widmalm. *Chemistry. A European Journal* 2001; **7**: 1750, © John Wiley & Sons, Inc.)

For these reasons, the formation of $MH^{\delta-\cdots\delta+}HX$ bonds is fast on the NMR time scale, even at the lowest temperatures. In addition, isolation of the $H^{\delta-\cdots\delta+}H$ adducts is very difficult.

^1H NMR can use two target nuclei ($M{-}^1H$ and $^1H{-}X$) to probe the reversible reactions of Equation (8.21). However the acidic components HX are usually self-associated in solutions and therefore $M{-}^1H$ resonances are preferable. These resonances are averaged between M^1H and $M^1H^{\delta-\cdots\delta+}HX$ positions, even at the lowest temperatures, while the more

energetic formation of dihydrogen complexes can be stopped on the NMR time scale. The latter provides separate observations of the $M(H_2)^+$ resonances. We demonstrate how to determine H–H distances in dihydrogen bonds under these conditions by measuring ^1H T_1 relaxation times.

Figure 8.18, as an example, summarizes the ^1H NMR data collected in a CD_2Cl_2 solution of individual hydride complex (triphos)Ru(CO)H_2 at 200 MHz [15]. The hydride ligands in this complex are magnetically equivalent and show a single ^1H resonance with a relatively long ^1H $T_{1\,min}$ time. According to the T_1 criterion, this time corresponds closely to the classical dihydride structure. NMR frequencies and a natural abundance of ^{99}Ru nuclei are very low and for these reasons, the ruthenium–hydride dipolar coupling is negligible. Hence, 0.178 s are controlled by hydride–hydride,

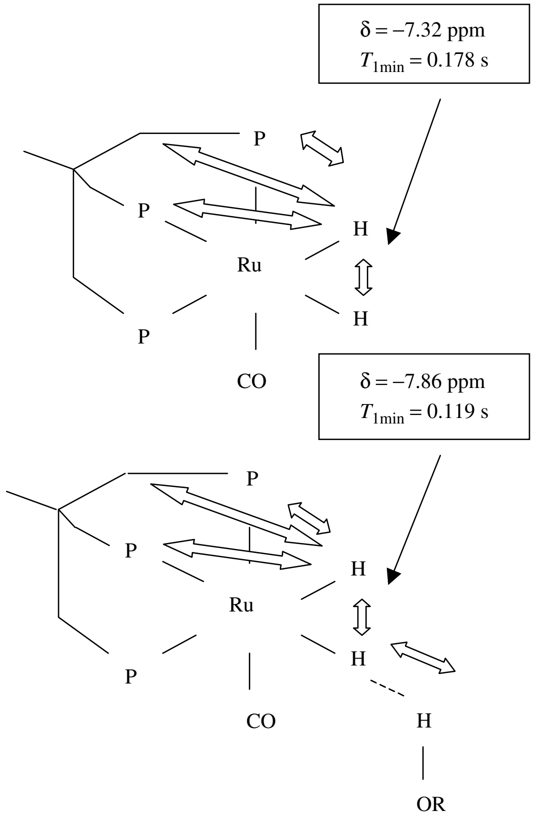


Figure 8.18 ^1H NMR data collected for CD_2Cl_2 solutions of hydride complex (triphos)Ru(CO)H_2 (triphos = $MeC(CH_2PPh_2)_3$) and its H–H adduct with hexafluoro-2-propanol at 200 MHz and 200 K (arrows show the corresponding dipole–dipole interactions)

hydride–proton and hydride–phosphorus dipole–dipole interactions. It has been established that the formation of dihydrogen bonds is accompanied by high- and low-field shifts of M^1H and ^1HX resonances, respectively [14]. In full accordance with this rule, low-temperature addition of a two-fold excess of hexafluoro-2-propanol (as a proton donor) to a CD_2Cl_2 solution of the Ru hydride causes temperature-dependent high-field shifts of the hydride resonance from −7.32 to −7.86 ppm (Figure 8.19). The plot of the δ versus temperature reaches a plateau at 200 K. It is obvious that equilibrium (Equation 8.21) is completely shifted to the dihydrogen-bonded adduct at this temperature. Note that the hydride chemical shift in individual complex (triphos)Ru(CO)H_2 is practically independent of the temperature (Figure 8.19).

The hydride resonance, observed in the presence of the alcohol at 200 K, is averaged between two magnetically nonequivalent and equally populated positions. Then the chemical shift of the hydride ligand, involved in dihydrogen bonding, is calculated as −8.29 ppm via: $\delta(\mathrm{RuH})^{\mathrm{OBS}} = 0.5\,\delta(\mathrm{RuH})^{\mathrm{FREE}} + 0.5\,\delta(\mathrm{RuH{-}HOR})$. The variable-temperature ^1H T_1 data, collected for the hydride resonance in the presence of the alcohol, show a ^1H T_1 minimum (^1H $T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}} = 0.119$ s) at 200 K, thus characterizing the dihydrogen-bonded adduct. For a fast exchange one can write:

$$1/T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}} = 0.5/0.178 + 0.5/T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}}(\mathrm{RuH{-}H}) \qquad (8.22)$$

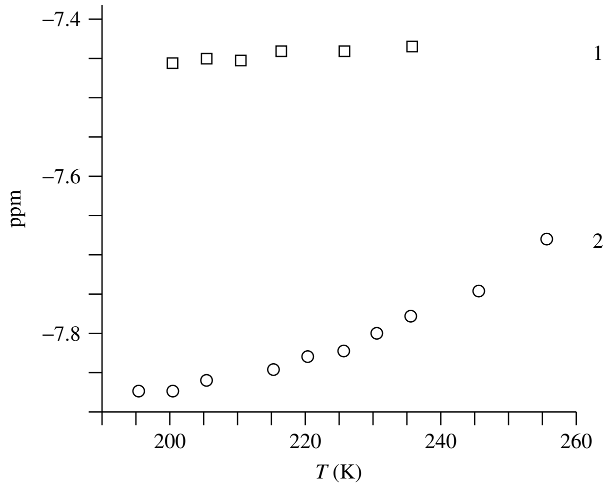


Figure 8.19 Variable-temperature chemical shifts of the hydride resonance in a CD_2Cl_2 of (triphos)Ru(CO)H_2 in the absence (squares) and presence (circles) of hexafluoro-2-propanol. (Reproduced with permission from V. I. Bakhmutov *et al.* *Canadian Journal of Chemistry*. 2001; **79**: 479, © Canadian National Research Council)

Table 8.5 Dihydrogen bond lengths obtained for some hydride systems by the ^{1}H T_1 relaxation measurements in solutions

System	*r*(H–H) Å
(triphos)$(CO)_2$Re H··· $HOC(CF_3)_3$	1.83
(triphos)Ru(CO)(H)H. . .$HOCH(CF_3)_2$	1.81
$(PMe_3)_2(NO)(CO)_2$WH. . . $HOCH(CF_3)_2$	1.77
PP_3Os(H)H. . . $HOCH_2CF_3$	1.96

where 0.178 s correspond to the minimal ^{1}H T_1 time, measured in the individual dihydride, and the $T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}}$ (RuH–H) is a minimal relaxation time of the hydride ligand, involved in dihydrogen bonding. According to Equation (8.22), $T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}}$ (RuH–H) is calculated as 0.0894 s. The obtained value is notably smaller than that in the individual dihydride due to an additional hydride–proton dipolar coupling (see Figure 8.18). This additional relaxation rate, $1/\ T_{1\,\mathrm{min}}$(RuH–H), governed by the hydride–proton dipolar coupling, is expressed by:

$$1/T_{1\,\mathrm{min}}(\mathrm{RuH{-}H}) = 1/T_{1\,\mathrm{min}}{}^{\mathrm{OBS}}(\mathrm{RuH{-}H}) - 1/0.178 \qquad (8.23)$$

and calculated as 0.183 s. Finally, this value gives a *r*(H–H) distance of 1.81 Å via Equation (8.12). This distance, being smaller than the sum of the van der Waals radii of H atoms, supports the presence of H–H bonding interactions. The same method, applied to other hydride systems, gives similar H–H distances (Table 8.5).

8.5 Analyzing the Errors in ^{1}H T_1 Determinations of Internuclear Distances

As we have shown, exponential nuclear relaxation is treated by standard procedures to give relaxation times with errors of $\leqslant$5%. Since rates of dipole–dipole relaxation $1/T_1$ are proportional to the inverse *sixth power* of internuclear distances, 5% errors lead to errors in *r*(H–H) or *r*(X–H) calculations of less than 1%. These simple estimations are quite valid for molecular systems with isotropic motions. Anisotropic molecular reorientations increase ^{1}H T_1 times (see Chapter 6) leading to 'effectively' increased internuclear distances calculated on an isotropic assumption. Thus, an incorrect mode of the motion, applied in calculations, results in additional errors. Since, *a priori*, the character of molecular motions is unknown, let us investigate these errors by using, for example, an ellipsoidal model.

Take a symmetric ellipsoidal molecule with a pair of protons, separated by 2 Å, and calculate via Equation (6.5) the ^{1}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times at $\nu_0 = 200$ MHz

for ρ values varying from 1 to 2, 5, 10, 50 and ∞. The calculations give ^{1}H $T_{1\,min}$ times of 330, 336, 367, 396, 430 and 1320 ms, respectively. In turn, recalculations of r(H−H) distances in the isotropic approximation (see Equation 8.12) lead to 2.000, 2.005, 2.035, 2.061, 2.089 and 2.518 Å, respectively, compared with the initial value of 2 Å. Compound $IrH_5(PPr^i{}_3)_2$ with the bulky trans-located phosphorus ligands can be taken as a typical ellipsoidal molecule. A crude calculation of its moments of inertia I, ignoring the contributions from small hydrogen atoms, gives an $I_{\parallel}/I_{\perp}$ ratio of 0.41 [6]. In this connection, the ρ value of 5 can be a reasonable upper limit of the anisotropy. In this case the $T_{1\,min}$ value of 367 ms ($\rho = 5$) corresponds to an effective r(H−H) distance of 2.035 Å. In other words, the H−H distance of 2 Å will be 'observed' as 2.035 Å, producing an error of 2%.

The concept of the correlation time distribution can be also used for estimations of errors in r(H−H) calculations. It has been experimentally established that the symmetric Fuoss−Kirkwood distribution with $\beta = 0.7$ (see Equation 6.8) describes molecular motions of macromolecules, such as polyethylene glycol 200 or polyoxymethylene. Calculations of T_1 relaxation times at 200 MHz via Equation (6.8) for a pair of protons, separated by 2 Å, demonstrate that the ^{1}H $T_{1\,min}$ time increases by 25% on going from $\beta = 1$ (an isotropic model) to $\beta = 0.7$. Even in this situation, the H−H distance of 2 Å will be 'observed' as 2.08 Å, i.e. with an error ⩽4%. Thus, in the context of internuclear distance calculations, ^{1}H $T_{1\,min}$ data can be successfully treated by assuming isotropic molecular motions. Finally, it must be emphasized that this important conclusion, allowing us to avoid the problem of how to model the motion, is absolutely valid for r(H−H) calculations only near T_1 minima (see the curves in Figure 6.3). In contrast, for high-temperature regions (i.e. at $1 \gg \omega_H{}^2\tau_c{}^2$) the motional anisotropy leads to much greater increases in T_1. It is easy to show that, for example, even at $\rho = 5$ and $1 \gg \omega_H{}^2\tau_C{}^2$ the distance of 2 Å will 'observed' as 2.28 Å, leading to an error of 12%.

Bibliography

1. T. Tsang, T. C. Farrar. *Journal of Chemical Physics* 1969; **50**: 3498.
2. M. J. Duer (ed.) *Solid State NMR Spectroscopy. Principles and Applications*. Blackwell: Oxford, 2002.
3. S. Aime, W. Dastru, R. Gobetto, A. Viale. NMR relaxation studies of polynuclear hydride derivatives. In: R. Poli, M. Peruzzini (eds) *Recent Advances in Hydride Chemistry*. Elsevier: Amsterdam, London, New York, Paris, Tokyo, 2001; 351–374.
4. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. Boni, C. Moise. *Inorganic Chemistry* 1997; **36**: 4055.
5. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov. *Reviews of Inorganic Chemistry* 1998; **18**: 183.

6. P. J. Desrosiers, L. Cai, Z. Lin, R. Richards, J. Halpern. *Journal of the American Chemical Society* 1991; **113**: 4173.
7. T. C. Farrar, G. R. Quinting. *Journal of Physical Chemistry* 1986; **90**: 2834.
8. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, G. I. Nikonov, D. D. Lemenovskii. *Inorganic Chemistry* 1998; **37**: 279.
9. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, M. Peruzzini. *1st Annual HYDROCHEM Meeting*, York, September 2003.
10. D. G. Gusev, D. Nietlispach, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Inorganic Chemistry*, 1993; **32**: 3270.
11. V. I. Bakhmutov, J. A. K. Howard. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 2000; 1631.
12. T. A. Luther, D. M. Heinekey. *Journal of the American Chemical Society* 1997; **119**: 6688.
13. V. I. Bakhmutov, E. V. Vorontsov, E. V. Bakhmutova, G. Boni, C. Moise. *Inorganic Chemistry* 1999; **38**: 1121; T. Rundolf, L. Erikson, G. Widmalm. *Chemistry. A European Journal*, 2001; **7**: 1750.
14. L. M. Epstein, N. V. Belkova, E. S. Shubina. Dihydrogen bonded complexes and proton transfer to hydride ligands by spectral (IR, NMR) studies. In: R. Poli, M. Peruzzini (eds) *Recent Advances in Hydride Chemistry*. Elsevier: Amsterdam, London, New York, Paris, Tokyo, 2001; 391–418.
15. V. I. Bakhmutov, E. V. Bakhmutova, N. V. Belkova, C. Bianchini, L. M. Epstein, D. Masi, M. Peruzzini, E. S. Shubina, E. V. Vorontsov, F. Zanobini. *Canadian Journal of Chemistry* 2001; **79**: 479.

9 Deuterium Quadrupole Coupling Constants from ^{2}H T_1 Relaxation Measurements in Solution

9.1 How to Determine DQCC Values 123
9.2 DQCC Values from ^{2}H T_1 Measurements in Solution (Fast Motion Regime) 126
9.3 DQCC Values via ^{2}H $T_{1\,min}$ Measurements in Solution 130
9.4 Errors in DQCC Determinations 132
Bibliography 136

Among numerous quadrupolar nuclei, deuterium is of greatest interest for many reasons. *First*, hydrogen, being one of the most widely distributed chemical elements, is present in compounds belonging to quite different classes. *Second*, the quadrupole moment of ^{2}H nuclei is relatively small and therefore the ^{2}H NMR spectra are well detected. *Third*, relaxation experiments, carried out on two magnetic isotopes, ^{1}H and ^{2}H, provide independent data completely characterizing X–H bonds in terms of bond lengths as well as bonding modes. *Fourth*, direct ^{2}H $T_{1,2}$ relaxation measurements in solutions of the ^{2}H-labeled compounds are standard, simple and convenient. In addition, they do not require special NMR techniques. Even in the absence of a deuterium NMR probe, the ^{2}H relaxation experiments can be performed via a channel of deuterium stabilization.

9.1 How to Determine DQCC Values

Nuclear quadrupole coupling constants and their variation as a function of molecular structure are objects of solid-state investigations by NQR. Application of this method for ^{2}H nuclei is problematic because of their

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

small quadrupole moments. For this reason, the solid-state and solution NMR techniques became a unique tool for determinations and studies of quadrupole parameters at deuterium.

Solid-state NMR [1] provides direct measurements of DQCC values. A typical powder ^2H NMR spectrum of a static sample is shown in Figure 9.1. The shape of the signal exhibits the so-called quadrupolar splitting, marked as $\Delta\nu$. This splitting and a *static* DQC constant, (e^2qQ/h), are interconnected via the relation:

$$\Delta\nu = 3/4(e^2qQ/h) \tag{9.1}$$

The measurements of the $\Delta\nu$ values are particularly convenient for DQCC determinations in the absence of intensive molecular motions occurring on the time scale of quadrupole interactions. Fast molecular motions cause reorientations of eq_{ZZ} vectors, partially (or completely) average quadrupole interactions and strongly affect the shape of ^2H NMR lines. For example, fast

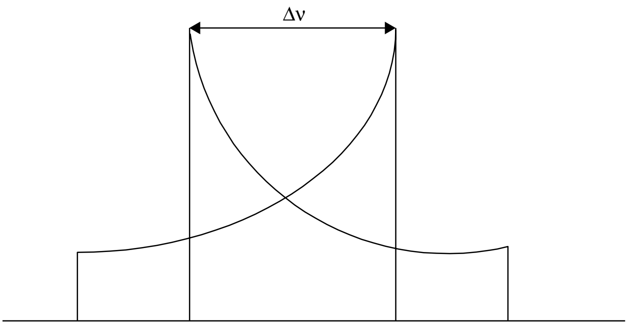


Figure 9.1 Powder static ^2H NMR spectrum of a system, containing a D–X bond with an axially symmetric electric field gradient at deuterium. The spectrum consists of two doublet patterns corresponding to two spin transitions ($0 \rightarrow 1$ and $-1 \rightarrow 0$)

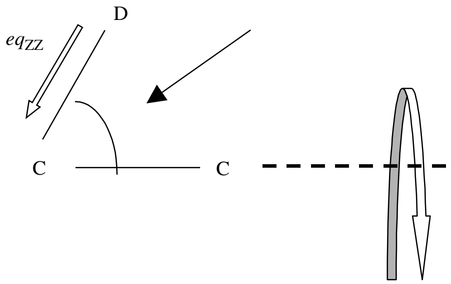


Figure 9.2 A fast molecular rotation around the C–C bond, reorienting the eq_{ZZ} vector and averaging quadrupole interactions at D. The averaging effect depends on the angle formed by the rotational axis and the direction of the principal electric field gradient component, eq_{ZZ}

diffusion around the C–C bond (see Figure 9.2) leads to a decrease of the $\Delta\nu$ splitting, observed in solid-state ^{2}H NMR spectra. In this situation, the DQCC value can be calculated via the equation:

$$\Delta\nu = 3/4(e^2qQ/h)((3\cos^2\Delta - 1)/2) \tag{9.2}$$

where Δ is the angle formed by the rotational axis and the direction of the principal electric field gradient component, eq_{ZZ} (Figure 9.2). When the e^2qQ/h frequencies and frequencies of molecular motions are comparable, then the DQCC determination requires the so-called full line shape analysis carried out with the help of specialized NMR programs [2]. The reliability of such calculations depends strongly on the signal-to-noise ratios in the experimental ^{2}H NMR spectra. Note that even in the case of ^{2}H-labeled compounds, the good signal-to-noise ratios in solid-state ^{2}H NMR spectra are often problematic because of the relatively long ^{2}H T_1 times or a low content of deuterium. Nevertheless, solid-state ^{2}H NMR is a unique tool determining the spatial extension of the electric field gradients. In fact, the asymmetry parameter η dictates line shapes of deuterium resonances in the solid state. For example, the spectrum in Figure 9.1 corresponds to an axially symmetric electric field gradient. Asymmetric gradients show shapes that are more complex.

Quadrupolar parameters DQCC and η can be obtained by theoretical calculations. Any molecular orbital calculation results in an electric charge density distribution. Wave functions and nuclear locations give elements of the electric field gradient at deuterium. Finally, a calculated eq_{ZZ} value, expressed in *atomic units*, can be converted into DQC constant For example, DFT (B3LYP/6-31G) computations of deuterium quadrupolar parameters in organic molecules [3] are usually in good agreement with experimental data if DQCC values are calculated with the help of the so-called calibrated deuterium quadrupole moment via the equation:

$$\text{DQCC} = eq_{ZZ}(\text{au})\, 636.5(\text{kHz au}^{-1}) \tag{9.3}$$

The orders of DQCC magnitudes are demonstrated in Table 9.1 where simple organic molecules are taken as examples.

Table 9.1 Experimental and calculated (B3LYP and MP4) deuterium quadrupole coupling constants (kHz) at D in simple organic molecules

Molecule	B3LYP	MP4	Experiment
CF_3D	167.4	152.1	170.8
DCN	204.6	201.9	200.6
DBr	145.7		146.9
DCl	186.5	186.7	188.8
CH_3D	193.1	189.6	191.48
DF	354.7	354.8	354.24

9.2 DQCC Values from ^2H T_1 Measurements in Solution (Fast Motion Regime)

Quadrupole interactions completely dominate relaxation of nuclei with spins >1/2 when charge distributions around these nuclei are asymmetric. In the case of deuterium, this statement can be verified by experiments on the isotopomeric hydride/dihydrogen systems depicted in Figure 9.3 [4]. Hydride regions of ^2H and ^1H NMR spectra of these transition metal hydride complexes show two well-resolved resonances and thus T_1 times can be accurately measured for the terminal and dihydrogen ligands. Owing to a very short D–H distance (0.92 Å) in the (D–H) ligand, deuteron–proton dipole–dipole interactions could give a remarkable contribution to the (D–H) relaxation rate in the partially deuterated complex $PP_3Ru(DH)D$ [4]. However, in spite of the short internuclear distance, the ^2H T_1 times, measured for the (D_2) and (DH) ligands, are identical within the limits of error (Table 9.2). That is why the ^2H T_1 relaxation is applied as an excellent tool for studies of quadrupole parameters and molecular motions in solutions, liquid crystals and the solid state.

In a high-temperature zone (i.e. at $1 \gg \omega_Q{}^2\tau_c{}^2$), the rate of deuterium relaxation, $1/T_1$, is:

$$1/T_1 = 1.5\pi^2(\text{DQCC})^2(1+\eta^2/3)\tau_c \tag{9.1}$$

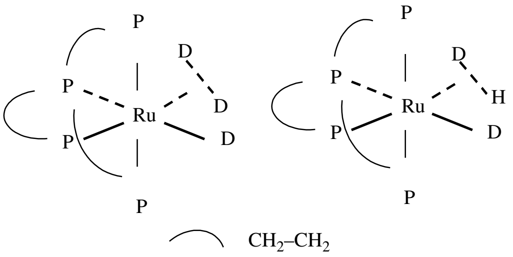


Figure 9.3 The rhenium hydride/dihydrogen complex and its partially-deuterated derivative, illustrating complete domination of quadrupole interactions in the deuterium relaxation

Table 9.2 Variable-temperature deuterium T_1 relaxation times (s) measured in a CH_2Cl_2 solution of isotopomers PP_3RuD_3 and $PP_3Ru(DH)D$ (Figure 9.3) at 61.402 MHz

Complex	Ru(D_2) or Ru(D–H)	RuD	T(K)
PP_3RuD_3	0.0586	0.0165	180
$PP_3Ru(DH)D$	0.0545	0.0145	180
PP_3RuD_3	0.0780	0.0158	200
$PP_3Ru(DH)D$	0.0815	0.0168	200

To determine DQCC values from $1/T_1$, the molecular motion correlation times τ_c should be found independently, for example, by relaxation experiments on other nuclei (^1H, ^{13}C etc.) located in the same molecule. It is obvious that the asymmetry parameter η cannot be determined via the relaxation data. By definition, this parameter varies between zero and one. Therefore even in the absence of a proper knowledge of the η, an uncertainty in DQCC values, calculated from ^2H T_1 times, is $\leqslant 10\%$. In the case of simple chemical bonds D−X the ambiguity in the η is significantly less. Actually in most such bonds (for example, CD_3X (X=F, Cl, Br, I), CD_3CN and D_2CO [4, 5]) the electric field gradient tensors at D are practically axially symmetric ($\eta < 0.2$). In addition, the principal components eq_{ZZ} usually lie along these bonds.

Figure 9.4 shows the data collected for the ^2H-labeled Os cluster in toluene-H_8 at 223 K. The ^2H T_1 times of the terminal and bridging hydride ligands are different [6]. Anisotropic molecular tumbling (see Chapter 6) could cause this effect. However, the T_1 times, measured for both ligands at the ^1H frequency, are identical (see Figure 8.11) and thus motions of the cluster seem to be isotropic. Parameters of the motions, E_a and τ_0, found by the variable-temperature ^1H T_1 measurements (Figure 8.11), lead to calculation of a τ_C value at 223 K. The latter, by assuming $\eta = 0$ in Equation (9.1), results in DQCC values of 86.4 ± 1.5 and 60.1 ± 2.0 kHz for the terminal and bridging D-ligands, respectively. According to the DFT calculations of the Ru, W and Os hydrides [7] (Table 9.3) and the solid-state ^2H NMR spectra of complexes $MnD(CO)_5$, Cp_2MoD_2, Cp_2WD_2 and Cp_2ZrD_2, the electric field gradient tensors at the terminal D ligands are actually axially symmetric. In contrast, the tensors at bridging D ligands can deviate significantly from axial symmetry. For example, $\eta = 0.31$ in binuclear systems $[R_4N][DMr_2(CO)_{10}]$ (M=Cr, W) [5]. However even at $\eta = 0.31$ the ^2H T_1 time of the Os−D−Os

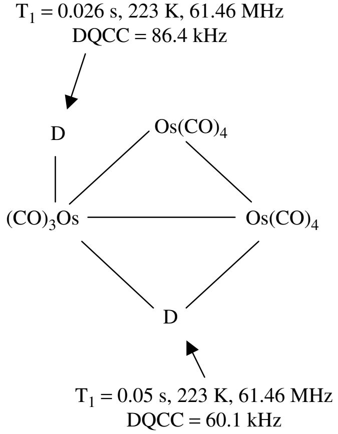


Figure 9.4 ^2H T_1 times and deuterium quadrupole coupling constants measured for the hydride ligands in the ^2H-labeled Os cluster in toluene-H_8 at 223 K

ligand (0.05 s) gives DQCC = 63.3 kHz (instead of 60.1 kHz, obtained in the $\eta = 0$ approximation).

Figure 9.5 illustrates another approach to DQCC determinations, based on T_1 times, measured for reference ^2H nuclei. The Ru tetrahydride represents a hydride/dihydrogen system where the terminal and (H_2) ligands undergo a

Table 9.3 Major components of the electric field gradient tensors eq_{ZZ} and the asymmetry parameters η calculated by the DFT (B3LYP) method

Compound	eq_{ZZ} (au)	η
D_2	−0.397	0.01
$WD(NO)(CO)_2(PH_3)_2$	−0.1044	0.078
$OsD(D_2)(CO)Cl(PH_3)_2$	−0.1830	0.085
$PP_3Ru(D_2)D^+$	−0.1314	0.056
$PP_3Os(D_2)D^+$	−0.1490	0.053

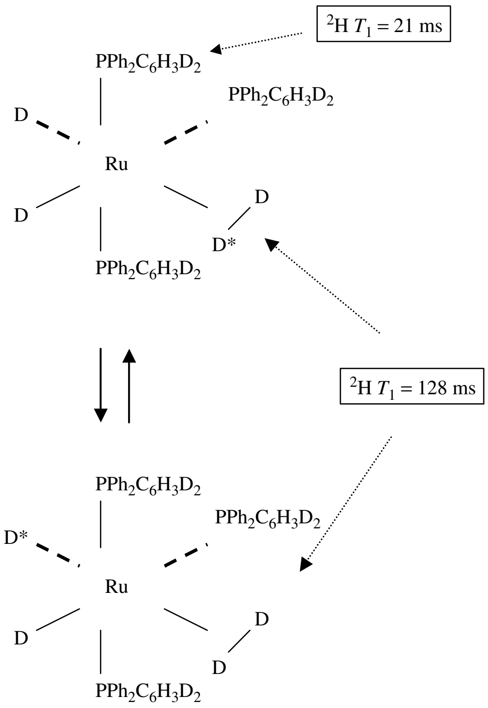


Figure 9.5 T_1 times, measured for Ru–D and ortho-D resonances of the aromatic rings in a toluene-H_8 solution of the Ru hydride/dihydrogen complex at 290 K and 30.7 MHz. Under these conditions, the complex undergoes a fast hydride/dihydrogen exchange, leading to the observation of an averaged hydride resonance

fast exchange on the NMR time scale. Under D_2 atmosphere, *ortho*-protons of the aromatic rings and the Ru−H hydrogens change for deuterium [8]. Both resonances are well observed in the room-temperature ^2H NMR spectrum and show different ^2H T_1 times. At $\eta = 0$, the ^2H T_1 times depend on DQCC values at D in the C−D and Ru−D bonds. Since the quadrupole coupling constant for aromatic deuterons is known from solid state ^2H NMR (182 KHz), the $DQCC^{D-Ru}$ value is calculated as 68.7 ± 3.0 KHz.

Farrar *et al.* [9, 10] have suggested an alternative method for measurements of DQCC values in liquids. This indirect method can be applied for molecular systems containing a deuterium capable of hydrogen bonding (for example, the OD or ND bonds). For systems with OD groups, it has been established that the H-bond formation affects the deuterium quadrupole coupling constant that is related to the hydrogen bond distance as:

$$\text{DQCC(OD)} = 310 - 600/r^3{}_{\text{OD-O}} \quad (9.2)$$

where 310 is the DQCC(OD) value in the gas phase. Farrar calculated (*ab initio*) chemical shifts and DQCC values in H-bonded clusters of methanol and showed that these magnitudes correlate:

$$\text{DQCC(OD)(kHz)} = 284 - 15.3\,\delta(\text{OH})(\text{ppm}) \quad (9.3)$$

Thus, the DQCC value can be found via the experimentally measured chemical shifts, δ(OH), for example, in CCl_4 solutions with a variable concentration of methanol. Then, the ^2H T_1(OD) times, measured in these solutions, and the calculated DQCC(OD) values give the correlation time τ_C as a function of concentration C (see Table 9.4). If viscosities of the solutions are measured independently, the Stokes−Einstein−Debye model, or other models [9] allow one to estimate the sizes of H-bonded clusters (see parameter *a* in Equation 1.13).

On the other hand, Farrar's method, applied for molecular systems with two or more ^2H-labels, allows one to establish the character of molecular tumbling in solution. For example, DQCC values, determined by this method

Table 9.4 Viscosities η, relaxation times T_1, chemical shifts δ(OH), deuterium quadrupole coupling constants DQCC, and the correlation times τ_C, for various mole fractions *C*, of methanol in CCl_4

C	η (cp)	T_1 (s)	δ(OH) (ppm)	DQCC (kHz)	τ_C (ps)
0.0026	0.888	1.720	0.35	278	0.51
0.012	0.886	0.700	0.83	271	1.31
0.029	0.882	0.308	1.76	257	3.33
0.209	0.860	0.172	4.38	217	8.38
0.504	0.828	0.170	4.72	211	8.89
1.000	0.537	0.292	4.81	210	5.25

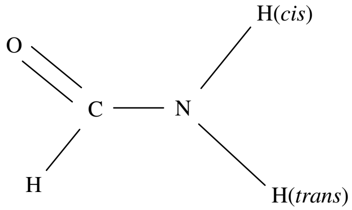


Figure 9.6 The structure of formamide, undergoing anisotropic molecular motions

in liquid formamide (Figure 9.6) led to correlation times τ_C, which are different for reorientations of the *cis*-N–D, *trans*-N–D and C–D vectors: 6.3, 9.2 and 5.2 ps, respectively (295 K). It is obvious that molecular tumbling in neat liquid formamide is anisotropic.

9.3 DQCC Values via ^2H $T_{1\,min}$ Measurements in Solution

Theoretically, the plots of $\ln(T_1(Q))$ versus $1/T$ are V-shaped and go through minima at $\tau_c = 0.62/\omega_Q$. Under these conditions, Equation (4.23), written for deuterium relaxation, converts to:

$$\mathrm{DQCC} = 1.2201\ (1 + \eta^2/3)^{-1/2}(\nu_D/T_{1\,min})^{1/2} \qquad (9.4)$$

where ν_D, DQCC and $T_{1\,min}$ are measured in MHz, kHz and seconds, respectively. Thus, at $\eta = 0$, ^2H $T_{1\,min}$ times give DQCC values directly.

In solution, the minimal T_1 times can be located by the variable-temperature relaxation experiments for molecular systems with relatively slow motions on the scale of NMR frequencies. This situation is realized in solutions of bulky compounds or viscous media, studied at ^1H NMR frequencies. For example, dilute solutions of transition metal hydride complexes show ^1H $T_{1\,min}$ times at temperatures between −60° and −90°C and at ^1H NMR frequencies of 300–500 MHz. It is obvious that, owing to the smaller gyromagnetic ratio of deuterium relative to hydrogen, ^2H $T_{1\,min}$ times can be reached for the same complexes at significantly lower temperatures. It is easy to show that relaxation times of molecules, placed in a magnetic field of 9.39 T (i.e. $\nu_H = 400$ MHz and $\nu_D = 61.4$ MHz), will be minimal at $\tau_c = 2.5 \times 10^{-10}$ and 16.0×10^{-10} s for protons and deuterons, respectively. If a ^1H $T_{1\,min}$ time for a molecule is observed, for example, at −70°C and the activation energy of molecular reorientations is 2.5 kcal/mol, then a ^2H $T_{1\,min}$ time for the same molecule can be observed only at −117°C. Smaller activation energies will require lower

temperatures which are, however, restricted by the freezing points of regular organic solvents. Applications of organic solvents in mixtures, such as, for example, CH_2Cl_2 : $CFCl_3$ in a 1:1 ratio, can extend the diapason of the temperature experiments. Another approach is based on investigations of *concentrated* solutions. Owing to the higher viscosity of such systems, the effective τ_C and E_a values increase. For this reason, $T_{1\,min}$ locations are shifted towards higher temperatures. For example, a *concentrated* CD_2Cl_2 solution of the hydride complex [Ru(H)(H_2)(dppe)$_2$] [BPh_4] shows a ^1H $T_{1\,min}$ time at 274 K (Table 9.5). The ^1H T_1 minimum in a *dilute* solution of the same system is located at 40° lower [11]. Similar effects are observed in toluene solutions of the dihydride $(PCy_3)_2ReH_2(NO)(CO)$ [12]. In addition, it should be emphasized that the $T_{1\,min}$ times, measured in dilute and concentrated solutions (or in concentrated solutions of different solvents), are practically identical. This experimental fact is a very important argument for quantitative interpretations of $T_{1\,min}$ times measured in concentrated solutions.

The ^2H $T_{1\,min}$ times and DQC constants, determined in solutions of transition metal hydride complexes, are collected in Table 9.6. As can be seen, DQCC values (varying between 55 and 87 kHz) depend on the nature of metals and ligand environments. The chemical meaning of DQCC variations is not a subject of this book. Note however that the DQC constant can be used as a measure of the ionic character of D−X bonds [4, 12]. According to such an interpretation, for example, the W−D bond in complex *trans*-WD(CMes)(dmpe)$_2$ shows a surprisingly high ionicity ($i = 0.84$−0.85) close to that in the LiD molecule. The latter is independently supported by an unusual reactivity of the W−D bond.

Table 9.5 Conditions for locations of minima in variable-temperature $T_{1\,min}$ curves obtained at proton and deuterium frequencies in dilute (D) and concentrated (C) solutions of the hydride complexes

Complex	$T_{1\,min}/\nu$ (s/MHz)	T(K)	Solution
$(PCy_3)_2ReH_2(NO)(CO)$	^1H: 0.0960/200[a]	207	D, toluene-d_8
	^1H: 0.0936/200[a]	206	
	^1H: 0.144/300	243	C[b], toluene-d_8
	^2H: 0.0142/46.04[a]	203	C, toluene-h_8
	^2H: 0.0154/46.04[a]	203	
	^2H: 0.0139/46.04[a]	183	C, CH_2Cl_2
	^2H: 0.0147/46.04[a]	183	C, CH_2Cl_2
[Ru(H)(**H**$_2$)(dppe)$_2$]$^+$	^1H: 0.020/400	203	D, CD_2Cl_2
	^1H: 0.020/400	273	C, CD_2Cl_2
	^2H: 0.181/61.45	193	C, CH_2Cl_2

[a]Measured for two different resonances
[b]100−150 mg/ 1 ml

Table 9.6 DQCC values for terminal hydride ligands in transition metal hydride complexes. Data obtained via Equation (9.4) from ^2H $T_{1\,min}$ times measured in solution

Compound	^2H $T_{1\,min}$ (ms)/ DQCC (kHz)	ν_D (MHz)	T(K)	Solvent
$[Ru(D)(D_2)(dppe)_2][BPh_4]$	15/79	61.45	193	CH_2Cl_2
$[Os(D)(D_2)(dppe)_2][PF_6]$	14/81	61.45	193	CH_2Cl_2
$[(triphos)RhD_3]$	16.5/83.2	76.75	190	CH_2Cl_2
$[(triphos)IrD_3]$	10.1/95.0	61.45	190	CH_2Cl_2
$[Os(D)(D_2)(CO)(Cl)(PPr^i_3)_2]$	9.0/87.3	46.04	195	Toluene-H_8
$[PP_3RhD_2][CF_3COO]$	21.7/73.9	76.75	220	THF
$[PP_3RhD_2]$	20.2/75.2	76.75	190	THF
$[PP_3CoD_2]$	19.5/76.5	76.75	210	THF
$(PMe_3)_2ReD_2(NO)(CO)$	14.0/70.0	46.04	173	Toluene-H_8
	16.1/65.3	46.04	173	Toluene-H_8
$(PMe_3)_2WD(NO)(CO)_2$	22.7/55.0	46.04	178	Toluene-H_8
$(PPh_3)_2WD(NO)(CO)_2$	22.5/55.2	46.04	203	Toluene-H_8
$(PEt_3)_2MnD(NO)_2$	21.5/56.4	46.04	186	Toluene-H_8
$(PEt_3)_2MnD(CO)_3$	15.4/66.7	46.04	183	Toluene-H_8
cis-$(PMe_3)_4ReD(CO)$	12.4/74.4	46.04	163	CH_2Cl_2
trans-$(PMe_3)_4ReD(CO)$	15.3/66.8	46.04	163	CH_2Cl_2

9.4 Errors in DQCC Determinations

Deuterium relaxation in solutions of compounds with relatively low molecular weights (non-polymer molecular systems) is monoexponential and therefore ^2H $T_{1\,min}$ times are determined with errors $\leqslant 5\%$. In turn, the rate of nuclear relaxation is proportional to the *second power* of the quadrupole coupling constant. If molecular tumbling is isotropic, then calculations via Equations (9.1) and (9.4) give DQCC values with errors $\leqslant 2.2\%$. Larger errors can appear when an isotropic approximation is applied for systems with anisotropic motions. By analogy with the ^1H dipole–dipole relaxation in symmetric ellipsoidal molecules (see Chapters 6 and 8), these errors are particularly significant in high- and low-temperature zones where they depend strongly on the motional anisotropy, ρ (see Figure 6.3). In contrast, the errors in $T_{1\,min}$ zones are smaller and they are less sensitive to the motional anisotropy. To make the considerations more quantitative, take $\rho = 5$ as a reasonable *upper* limit of the motional anisotropy for regular compounds. Then it is easy to show that on going from $\rho = 1$ (isotropic motions) to $\rho = 5$ the ^2H $T_{1\,min}$ time increases by 10%, leading an effective DQCC value reduced by 5–6%. Thus, if the character of molecular tumbling is unknown, a better accuracy cannot be reached, even in DQCC determinations based on ^2H $T_{1\,min}$ times.

Figure 9.7 shows the variable-temperature ^2H T_1 data, collected in a concentrated toluene-H_8 solution of the complex $ReD_2(CO)(NO)(PCy_3)_2$. As it

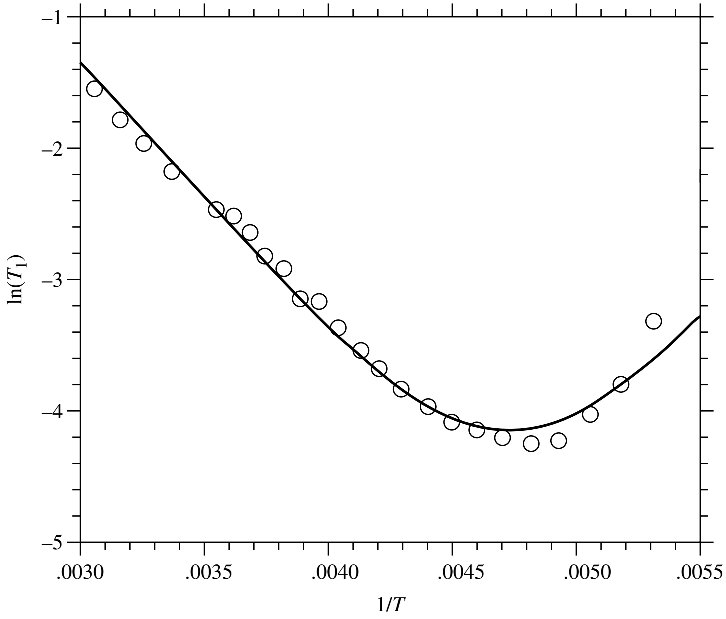


Figure 9.7 Variable-temperature ^{2}H T_1 data, ln (T_1) versus $1/T$, collected for the D ligands of complex $ReD_2(CO)(NO)(PCy_3)_2$ in a concentrated toluene-H_8 solution at 46.06 MHz. (Reproduced with permission from D. Nietlispach, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Journal of the American Chemical Society* 1993; **115**: 9191. © 1993 American Chemical Society)

is seen, the ^{2}H T_1 times deviate from the symmetrical V-shaped curve (the solid line), obtained for isotropic molecular tumbling. The deviations are particularly remarkable in the $T_{1\,\mathrm{min}}$ range and the low-temperature section. Such effects are typical of solids, glasses and viscous liquids and are usually interpreted in terms of correlation time distributions [13]. However, it is interesting that the ^{1}H relaxation in dilute solutions of $ReH_2(CO)(NO)(PR_3)_2$ corresponds well to the isotropic behavior (see Figure 8.7). In this connection, we do not consider a correlation time distribution as a real physical origin of the deviations, observed in concentrated solutions (Figure 9.7). We use this concept as a convenient mathematical model for estimations of errors in DQCC determinations. If an X−D bond, having a DQCC value of 100 KHz and an axially symmetric electric field gradient at D ($\eta = 0$), is placed into a magnetic field of 7.05 T ($\nu_D = 46.06$ MHz), then in the presence of the symmetric Fuoss−Kirkwood distribution the ^{2}H T_1 relaxation rate is [13]:

$$1/T_1 = \{2.958\,(\mathrm{DQCC})^2\beta/(2\pi\nu_D)\}\{(2\pi\nu_D\tau_C)^\beta/(1 + (2\pi\nu_D\tau_C)^{2\beta}) + 2(4\pi\nu_D\tau_C)^\beta/(1 + (4\pi\nu_D\tau_C)^{2\beta}\} \quad (9.5)$$

where β is the width of the distribution, T_1 is measured in seconds and DQCC and ν_D is expressed in Hz. At β = 1, Equation (9.5) corresponds to isotropic motions and gives ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}} = 6.86$ ms. Decreasing the β parameter from 1 to 0.9, 0.8 and 0.7 results in an increase of the ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ time to 7.54, 8.42 and 9.55 ms, respectively. These times, treated in an isotropic approximation (i.e. via Equation (9.4)), give DQCC values of 95.4, 90.1 and 84.7 kHz versus initial 100.0 kHz. In other words, the deuterium quadrupole coupling constants are underestimated by 5, 10 and 18% with increasing width of the distribution.

The best way to determinations of DQC constants in the presence of correlation time distributions is fitting the experimental T_1 times to the corresponding models of the motion. It is obvious that the method requires a large mass of experimental data, particularly in low-temperature regions. However, the latter is problematic for liquids and solutions where low-temperature experiments are restricted by freezing points. In this situation, reliability of the fitting procedures is questionable, particularly in the absence of a detailed knowledge of molecular dynamics in concentrated solutions. For estimations of possible β values, affecting final results, consider the data available in the literature. Nuclear relaxation in 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethyl-1,4-methanonaphthalene, actually classified as an *organic glass-forming liquid*, deviates from the model of isotropic motions. Treatments of the relaxation data in the framework of a correlation time distribution lead to the β values lying between 0.9 and 0.8 [14]. Viscous glycerol also shows a quite narrow correlation time distribution with β = 0.97 [15]. According to the ^{2}H T_1 data (Figure 9.7), treated in an isotropic approximation, molecules of $(PCy_3)_2ReD_2(NO)(CO)$ are reoriented in a concentrated toluene solution with an activation energy of 4.0 kcal/mol [12]. Multinuclear relaxation, providing determination of the $\tau_C(T_{1\,\mathrm{min}})$ values at ^{1}H, ^{2}H, ^{13}C and ^{31}P frequencies (Figure 9.8), result in a slightly larger E_a value (4.6 kcal/mol). Thus if the symmetric Fuoss–Kirkwood correlation time distribution is actually present, then its β value is calculated as: 4.0/4.6 = 0.87. Fitting the ^{2}H T_1 times, measured in a toluene solution of the Os cluster (see Figure 9.4) [16], to Equation (9.5) also gives a narrow correlation time distribution: β = 0.94. All these data allow one to assume that, in spite of the absence of detailed knowledge of molecular dynamics in concentrated solutions, DQCC values, calculated via an isotropic approximation, can be underestimated by only 5–6%. This conclusion is supported by good agreements between the solution and solid-state data in Table 9.7. For example, a concentrated $CHCl_3$ solution of ruthenium hydride [RuD(η^6-toluene)(Binap)] [CF_3SO_3] shows a ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ time of 16 ms at 76.8 MHz. The corresponding DQCC value is calculated via Equation (9.4) as 85 kHz. The ^{2}H MAS NMR spectra of the solid hydride, recorded at 76.8 MHz and at different spinning frequencies, give 89 kHz. As can be seen, even in this case the difference is less than 5%.

Finally, it should be added that activation energies of molecular motions in viscous liquids can become temperature dependent. In other words, the

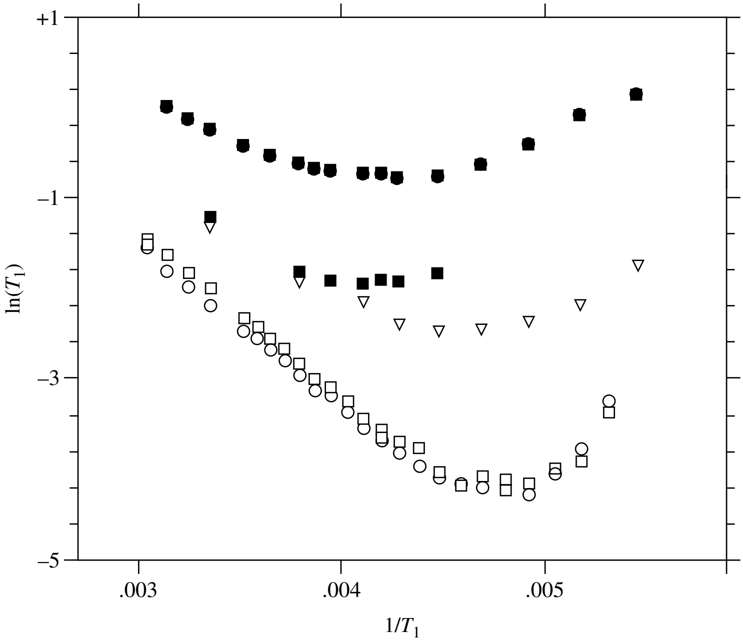


Figure 9.8 Variable-temperature T_1 data (T_1 in seconds) for a toluene solution of complex $ReD_2(CO)(NO)(PCy_3)_2$: solid circles, ^{31}P, 121.4 MHz; solid squares, ^{1}H-Re, 300 MHz; triangles, $^{13}CH_2$, 75.4 MHz; open circles, 2H-Re, 46.04 MHz. (Reproduced with permission from D. Nietlispach, V. I. Bakhmutov, H. Berke, *Journal of the American Chemical Society* 1993; **115**: 9191. © 1993 American Chemical Society)

Table 9.7 DQCC values (kHz), determined by the ^{2}H T_1 technique in solution and the solid-state ^{2}H NMR spectra[a]

Compound	Solution	Solid State
trans-WD(CMes)(dmpe)$_2$	34.1	34.8
$(PMe_3)_2WD(NO)(CO)_2$	55.0	
Cp_2WD_2		54
$(PEt_3)_2MnD(NO)_2$	56.4	
$(PEt_3)_2MnD(CO)_3$	66.7	
$MnD(CO)_5$		68.1
[Ru(**D**)(D_2)(dppe)$_2$][BPh$_4$]	79.0	75
CD_2 groups	164[b]	167
[RuD(η^6-toluene)(Binap)] [CF_3SO_3]	85	89

[a]DQCC values calculated from the quadrupolar splitting via Equation (9.1)
[b]Found for CD_2 groups in the (dppm) ligand of complex [Cp*Ru(D)(Me)(dppm)]

E_a can increase on cooling. Theoretically, the effect is expressed via the Vogel–Fulcher–Tamman (VFT) equation:

$$\tau_C = \tau_{VFT} \exp\{E_{VFT}/[R(T - T_0)]\} \qquad (9.6)$$

where T_0 is close to the glass transition temperature. Good examples of this behavior are viscous glycerol and 1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethyl-1,4-methanonaphthalene [14, 15]. It is obvious that application of Equation (9.6) instead the usual exponential function can be used to increase the accuracy of DQCC calculations.

Bibliography

1. M. J. Duer (ed.) *Solid State NMR spectroscopy. Principles and Applications*. Blackwell: Oxford, 2002.
2. F. Wehrmann, J. Albrecht, E. Gedat, G. J. Kubas, J. Eckert, H. H. Limbach, G. Buntkowsky. *Journal of Physical Chemistry A* 2002; **106**: 1977.
3. W. C. Bailey. *Journal of Molecular Spectroscopy* 1998; **190**: 318.
4. V. I. Bakhmutov. Deuterium spin lattice relaxation and deuterium quadrupole coupling constants. A novel strategy for characterization of transition metal hydrides and dihydrogen complexes in solution In: M. Gielen, R. Willem, B. Wrackmeyer (eds.) *Unusual Structures and Physical Properties in Organometallic Chemistry*. Wiley: Chichester, 2002; 145–165.
5. L. G. Butler, E. A. Keiter. *Journal of Coordination Chemistry* 1994; **32**: 121.
6. S. Aime, W. Dastru, R. Gobetto, A. Viale. NMR relaxation studies of polynuclear hydride derivatives. In: R. Poli, M. Peruzzini (eds)., *Recent Advances in Hydride Chemistry*. Elsevier: Amsterdam, London, New York, Paris, Tokyo, 2001; 351–374.
7. V. I. Bakhmutov, C. Bianchini, F. Maseras, A. Lledos, M. Peruzzini, E. V. Vorontsov. *European Journal of Chemistry* 1999; **5**: 3318.
8. D. G. Gusev, A. B. Vymenits, V. I. Bakhmutov. *Inorganica Chimica Acta* 1991; **179**: 195.
9. M. A. Wendt, T. C. Farrar. *Molecular Physics* 1998; **95**: 1077.
10. M. J. Hansen, M. A. Wendt, T. C. Farrar. *Journal of Physical Chemistry A* 2000; **104**: 5328.
11. G. A. Facey, T. P. Fong, D. G. Gusev, P. M. Macdonalds, R. H. Morris, M. Schlaf, W. Xu. *Canadian Journal of Chemistry* 1999; **77**: 1899.
12. D. Nietlispach, V. I. Bakhmutov, H. Berke. *Journal of the American Chemical Society* 1993; **115**: 9191.
13. P. A. Beckmann. *Physics Reports* 1988; **171**: 85.
14. L. Sturz, A. Dolle. *Journal of Physical Chemistry A* 2001; **105**: 5055.

15. A. Friedrich, A. Dolle, M. D. Zeodler. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 813.

16. S. Aime, W. Dastru, R. Gobetto, A. Viale. *Inorganic Chemistry* 2000; **39**: 2422.

17. T. J. Geldbach, H. Ruegger, P. S. Pregosin. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 703.

10 Spin – Lattice ^{1}H and ^{2}H Relaxation in Mobile Groups

10.1	^{1}H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Vibrations and Librations	141
10.2	^{1}H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Rotational Diffusion	142
10.3	The Spectral Density Function for High-amplitude Librations	145
10.4	90° Jumps in a Four-fold Potential	146
10.5	Deuterium Spin – Lattice NMR Relaxation in Mobile Molecular Fragments	148
	Bibliography	154

In the previous chapters, we have shown that nuclear relaxation in solutions of molecular systems undergoing isotropic motions (or systems with an insignificant motional anisotropy) is a reliable tool for determinations of internuclear distances and quadrupole coupling constants. Vice versa, known internuclear distances or deuterium quadrupole coupling constants provide accurate predictions of ^{1}H or ^{2}H T_1 times. However, this situation changes if target nuclei are more mobile than whole molecules and undergo additional motions, which are fast on the time scale of molecular tumbling. Phenomenologically such motions partially average dipolar (or quadrupolar) coupling without a reorientation of the whole molecule. As a result, the observed T_1 time increases. Table 10.1 shows the minimal ^{1}H T_1 times ($T_{1\,min}$(OBS)), measured in solutions of two polyhydride molecules at 500 MHz. As can be seen, the $T_{1\,min}$ times (^{1}H $T_{1\,min}$(calc)), calculated on the basis of the H—H and H—P distances in the neutron diffraction structures [1], are significantly shorter. Note that the calculations have been performed for 'immobile' hydride ligands and the term 'immobile' corresponds to a situation when the hydrogen atoms participate only in molecular tumbling. It is easy to show that simple anisotropic motions of the hydride molecules cannot explain the large disagreements in Table 10.1. In the case of the iridium pentahydride, an alternative reason for a four-fold T_1 difference could

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

Table 10.1 Calculated and experimental minimal ^{1}H T_1 relaxation times (s, 500 MHz) obtained for the hydride ligands in two classical hydrides, $IrH_5(PPr^i_3)_2$ and $[ReH_8(PPh_3)]^-$

Hydride	$T_{1\,min}$(calc)	$T_{1\,min}$(obs)	$T_{1\,min}$(obs)/$T_{1\,min}$(calc)
$IrH_5(PPr^i_3)_2$	0.161	0.599	3.72
$[ReH_8(PPh_3)]^-$	0.121	0.490	4.04

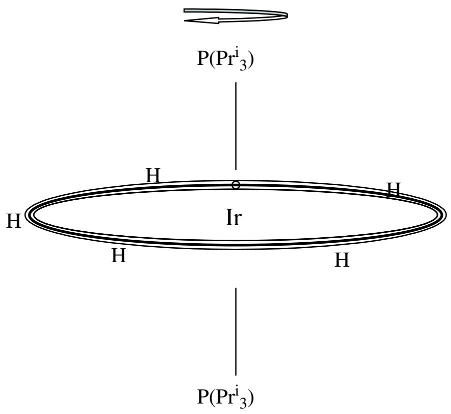


Figure 10.1 Motions of the hydride ligands as a fast 'autonomous rotation' of the polyhydride ring, causing a four-fold elongation of ^{1}H T_1 times in the iridium hydride

be a fast (on the scale of molecular tumbling) 'autonomous rotation' of the polyhydride ring [2, 3], shown in Figure 10.1. The vectors, connecting pairs of hydrogen atoms, are perpendicular to the rotational axis and then the Woessner equation predicts a four-fold ^{1}H T_1 increase.

Both examples illustrate the high sensitivity of nuclear relaxation to fast internal motions. The purpose of this chapter is to show how the fast internal motions affect internuclear distances (or deuterium quadrupolar parameters), calculated on the basis of a simple isotropic model, and how to modify the spectral density functions to account for such motions.

One of the simplest molecular models illustrating a high intramolecular mobility is a pair of hydrogen atoms, binding to a metal center in the W dihydrogen complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i_3)_2$ (Figure 10.2). According to the neutron diffraction data [4], the hydride atoms in the complex are separated by 0.82 Å. In the absence of internal (H_2) motions this distance gives, via Equation (8.12), a minimal relaxation time, ^{1}H $T_{1\,min}(H_2)$, of 0.00157 s ($\nu_H = 200$ MHz) compared with 0.0040 s measured experimentally. It is obvious that, in the absence of knowledge of the internal dynamics, calculations of H–H distances in such systems will require significant corrections [5].

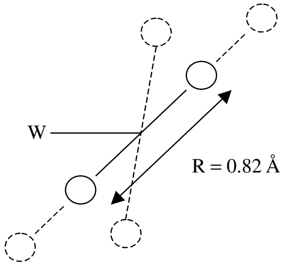


Figure 10.2 Dihydrogen ligand with ultra-fast vibrational and librational motions of the hydrogen atoms (*R* is an equilibrium internuclear distance; the *Z*-coordinate is along the H—H bond)

10.1 ^{1}H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Vibrations and Librations

Ultra-fast stretching, bending and torsional motions are general properties of chemical bonds and are always present in investigated objects. Note however that the effects of these motions on calculated internuclear distances depend on the nature and conditions of the experiment. For this reason, the distances, determined by the solid-state NMR technique, by NMR relaxation in solutions and by neutron diffraction, are different.

Figure 10.2 shows vibrational and librational motions in the (H_2) ligand of the W dihydrogen complex with amplitudes Δ_Z, Δ_X and Δ_Y, respectively. In the presence of stretching motions, the orientation of the vector connecting two nuclei is unchanged. In contrast, librations reorient this vector. Under these conditions, an H—H distance (0.82 Å in the figure) becomes an *equilibrium internuclear separation*, marked as *R*. Owing to the nature of dipolar coupling, the vibrations and librations lead to observation of an *effective internuclear separation*, marked as R^{EFF}. Henry and Szabo [6] have analyzed the influence of vibrational/librational motions on internuclear distances determined via dipolar NMR relaxation or lineshapes in the solid-state NMR spectra. It has been established that the R^{EFF} distance is constantly *longer* than the equilibrium internuclear distance. According to Henry and Szabo, the R^{EFF} value can be expressed, as a function of *R* and Δ:

$$R^{EFF} \simeq R + [< \Delta_Z > -(2 < {\Delta_Z}^2 >)/R] + [(1/2R)(< {\Delta_X}^2 > + < {\Delta_Y}^2 >)] \tag{10.1}$$

The first term in the equation corresponds to the vibrational averaging of dipolar coupling. The second term reflects the librational effects. Variations in Δ_Z, Δ_X, and Δ_Y amplitudes in Equation (10.1) from 0.01 to 0.02 and 0.05 Å allow one to express quantitatively the influence of the motions on the effective internuclear distances R^{EFF} determined by relaxation measurements. The R^{EFF} values, shown in Table 10.2, correspond to ^{1}H $T_{1\,min}(R^{EFF})$ times of

Table 10.2 Effective H—H distances R^{EFF} and ^{1}H $T_{1\,min}$ times at 200 MHz for the dihydrogen ligand with equilibrium internuclear distance 0.820 Å in the presence of vibrational and librational motions of the hydrogen atoms

Δ_Z (Å)	$\Delta_X = \Delta_Y$ (Å)	R^{EFF} (Å)	$T_{1\,min}(R^{EFF})$ (s)	$[T_{1\,min}(R^{EFF}) - T_{1\,min}(R)]/T_{1\,min}(R^{EFF})$ (%)
0.01	0.01	0.830	0.00169	7.0
0.02	0.02	0.839	0.00180	12.8
0.02	0	0.839	0.00180	12.8
0.05	0.05	0.867	0.0022	28.6
0.05	0	0.864	0.00215	26.9

0.00169, 0.00180 and 0.00215 s ($\nu_H = 200$ MHz) via Equation (8.12). In turn, at $R = 0.82$ Å, the ^{1}H $T_{1\,min}$ (R) time is calculated as 0.00157 s. As can be seen, the high-amplitude motions cause significant increases in ^{1}H $T_{1\,min}$ and the H—H distances will be *overestimated*. For example, at $\Delta_Z = \Delta_X = \Delta_Y = 0.05$ Å, the effective ^{1}H $T_{1\,min}$ time results in 0.867 Å, requiring a 5.4% correction for the vibrational/librational motions.

The problem of the corrections of internuclear distances, calculated from relaxation data, has a common character. However, quantitatively, the corrections will be different for different chemical bonds and molecules. For example, the influence of vibrations on the dipolar C—H coupling is small, and does not depend on the nature of molecules and their environments. It has been found that the vibrations in C—H bonds reduce the dipolar coupling constant by 3% and thus the effective C—H bond lengths increase by 1% only. In contrast, librational motions, reorienting the dipolar C—H vectors, are dependent on the nature of molecules. In common case, they can cause significant effective elongations of the C—H bonds up to 5.6% [6].

In addition, dihydrogen ligands are mobile, even in the solid state. Therefore, the neutron diffraction data collected in the solid state, also require corrections. However in contrast to nuclear relaxation, neutron diffraction *underestimates* H—H distances [7]. For example, the H—H distance of 0.82 Å, found in the neutron diffraction structure of dihydrogen complex $(CO)_3(PPr^i_3)_2W(H_2)$, should be *longer* by few hundredths of an angstrom. In fact, the solid-state ^{1}H NMR signal of this complex has been fitted to the Pake doublet line with r(H—H) $= 0.890 \pm 0.006$ Å [8].

10.2 ^{1}H T_1 Times and H—H Distances in the Presence of Fast Rotational Diffusion

A C_{3V} rotation of CH_3 groups as well as a free rotation of dihydrogen ligands (rotational diffusion) around the axis in Figure 6.2, is well established by variable-temperature NMR spectra in solution and the solid-state [9]. In

most cases, rotational diffusion occurs with rate constants $>10^5$–10^6 s^{-1} and thus it is a fast process on the NMR time scale. However, on the time scale of molecular tumbling, the process can be slow. In this case, the (H_2) rotation does not affect nuclear spin–lattice relaxation and such (H_2) ligands are considered as immobile ones.

When the rotational correlation time τ_{ROT} is much shorter than the correlation times of molecular tumbling ($\tau_{ROT} \ll \tau_{MOL}$) and activation energy of the rotation is smaller than that of molecular tumbling, then the (H_2) unit behaves as a free rotor with $\theta = 90°$ (Figure 6.2). In this case, the Woessner spectral density function [10], written for a $T_{1\,min}$ time, leads to equation:

$$r(\text{H–H}) = 4.611\ (T_{1\,min}/\nu)^{1/6} \qquad (10.2)$$

where r, $T_{1\,min}$ and ν are measured in Å, seconds and MHz. respectively. The coefficient, 4.611, is the result of a four-fold elongation of the ^1H T_1 time in the presence of free rotation (compare with the value of 5.815 in Equation 8.12).

The decrease of dipolar coupling due to a fast rotation is a common phenomenon in nuclear relaxation. However, the effects are quantitatively different. For example, theoretically, a fast CH_3 diffusion (Figure 6.2) can lead to reducing the ^{13}C–^1H dipolar coupling by factor of 9. In this case the angle θ is equal to 109° and coefficient $(3\cos\theta^2 - 1)^2/4$ in Equation (6.6) is calculated as 0.11. That is why in most cases, $^{13}CH_3$ T_1 times are quite long.

To show practically the problem of H–H distance determinations in mobile groups, consider Table 10.3 [11]. These data compare H–H bond

Table 10.3 H–H bond lengths (Å) in dihydrogen complexes determined in the solid state (SS) and in solutions from the ^1H $T_{1\,min}$ times for fast-spinning (FS) and immobile (IM) dihydrogen ligands

Complex	$r(\text{H–H})^{FS}$	$r(\text{HH})^{IM}$	$r(\text{H–H})^{SS}$
$Os(H_2)H(dppe)_2{}^+$	0.99	1.25	0.95
$Ru(H_2)H(dppe)_2{}^+$	0.885	1.12	0.89[c]
trans-$Os(H_2)I(NH_4)^+$	1.207	1.52	1.21[c]
$Mo(H_2)(CO)(dppe)_2$	0.99	1.25	0.735[a]
			0.88[b]
			0.85[c]
$Cr(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$	0.78	0.99	0.86[b]
			0.84[c]
$W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$	0.76	0.96	0.82[a]
			0.89[b]
			0.85[c]
$Nb(H_2)(C_5H_4SiMe_3)_2(PMe_2Ph)^+$	0.93	1.17	1.17[c]
trans-$HIr(H_2)Cl_2(PCy_3)_2$	0.74	0.94	0.85[c]

[a] Neutron diffraction distance; should corrected for libration to the range 0.80–0.88 Å
[b] Solid-state ^1H NMR
[c] Determined from the correlation $r(\text{H–H}) = 1.42–0.0167 J_{HD}$

lengths in dihydrogen complexes, obtained from ^1H $T_{1\,min}$ times in solutions and diffraction methods in the solid-state. The relaxation data have been interpreted in terms of fast- and slow-spinning ligands. Undoubtedly, the first three complexes have dihydrogen ligands of the fast-spinning nature. In fact, a free rotation model gives, via Equation (10.2), H−H distances in very good agreement with the solid-state data.

According to the method of inelastic neutron scattering, the energy barrier of a (H_2) rotation in solid $Mo(H_2)(CO)(dppe)_2$ is as low as 0.7 kcal/mol. Reorientations of such molecules in solution require remarkably higher energies (see Table 1.4). Thus the ^1H relaxation in $Mo(H_2)(CO)(dppe)_2$ can be treated in the framework of a free rotation model. Then, the ^1H $T_{1\,min}$ time of 0.02 s, measured at 200 MHz, gives 0.99 Å compared with an unrealistically long distance (1.25 Å) expected for an immobile dihydrogen ligand (see Equation 8.12). Nevertheless, the H−H distance in the solid state (0.88 Å) is still shorter. It is probable that the value of 0.99 Å requires an additional correction for vibrational/librational (H_2) motions.

Rotation of the (H_2) ligand in solutions of complex $Nb(H_2)(C_5H_4SiMe_3)_2(PMe_2Ph)^+$ can be stopped on the NMR time scale at low temperatures [12]. Thus, the (H_2) rotation is slow on the time scale of molecular tumbling. Actually, the ^1H $T_{1\,min}$ time, measured in this complex as 0.020 s (300 MHz), gives 1.17 Å via Equation (8.12) in good agreement with structural data in the solid state.

The ^1H $T_{1\,min}(H_2)$ times in complexes $Cr(H_2)(CO)_3(PPr^i_3)_2$ and *trans*-$HIr(H_2)Cl_2(PCy_3)_2$ lead to the unrealistically short H−H bond lengths, calculated in the approximation of a fast-spinning model [13]. Even without corrections for vibrational/librational motions, the H−H distances are very close to 0.75 Å in molecular hydrogen. Immobile (H_2) ligands (Equation 8.12) give more plausible distances (0.99 and 0.94 Å) to account for vibrational/librational (H_2) motions. All the examples demonstrate that determinations of H−H distances in rapidly moving molecular fragments require detailed information about the character and rates of internal motions. It is obvious that, in the absence of these details, uncertainties in r(H−H) calculations are quite large.

Comparison of the spectral density functions in Equation (6.6) and (4.5) shows that nuclear relaxation in immobile and mobile groups is not distinguishable phenomenologically. In the both cases, plots of the $\ln(T_1)$ versus $1/T$ are symmetric and V-shaped. The situation changes under the condition:

$$1/\tau(H_2) \simeq 1/\tau_{MOL} \approx \omega_H \tag{10.3}$$

It is easy to show that in this case the plots of the $\ln(T_1)$ versus $1/T$ become *asymmetric* and sensitive to (H_2) motions [5, 14]. Similar effects have been observed for relaxation of ellipsoidal molecules in Chapter 6 (see Figure 6.2 at $\rho = 10$ and 50).

10.3 The Spectral Density Function for High-amplitude Librations

The solid-state [1]H NMR spectra of complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$ directly show (H_2) librations. The librations sweep out an average angle of ± 16°, even at 100 K and below [4]. To describe nuclear relaxation in such systems quantitatively, Morris and Wittebort [5] have considered librations in a pair of protons as reorientations of the dipolar H–H vector in the limits of the angle amplitude, Φ, (see Figure 10.3) at a constant internuclear distance. If the librations are fast on the time scale of molecular tumbling (i.e. $\tau_C(\text{lib}) \ll \tau_C(\text{mol})$), then the angle Φ can be incorporated into the expression of the relaxation rate to give the spectral density function:

$$J(\omega_H) = 0.25\ (\tau_c(\text{mol}))/(1 + \omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol}))+$$
$$+\ 0.75\ (1 - 4 < \Phi^2 >)(\tau_c(\text{mol})/(1 + \omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol}))$$
$$J(2\omega_H) = 0.25(\tau_c(\text{mol})/(1 + 4\omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol}))+$$
$$+\ 0.75\ (1 - 4 < \Phi^2 >)(\tau_c(\text{mol})/(1 + 4\omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol})) \quad (10.4)$$

At $\Phi = 0°$ a dihydrogen ligand is immobile and Equation (10.4) coverts to the Bloembergen–Purcell–Pound spectral density function. According to Morris and Wittebort, in the presence of ultra-fast librations, H–H distances can be calculated via the minimal [1]H T_1 times by the equation:

$$r(\text{H–H}) = C(\Phi)(T_{1\,\text{min}}/\nu)^{1/6} \quad (10.5)$$

where $T_{1\,\text{min}}$ and ν are measured in seconds and MHz, respectively. In turn, coefficients C(Φ), reflecting the influence of ultra-fast librations, are computed at variations in the Φ amplitudes (Table 10.4).

As we have shown, the H–H bond length calculations for the fast-spinning and immobile ligands in complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$ from the solution [1]H $T_{1\,\text{min}}$ time disagree with the solid-state data (Table 10.3). Take the model of a librating dihydrogen ligand and calculate the Φ. For an immobile (H_2)

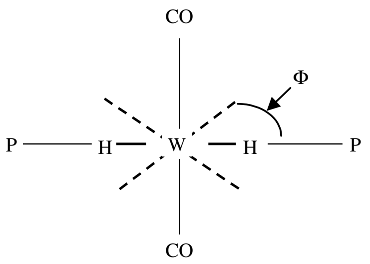


Figure 10.3 Ultra fast librations of the dihydrogen ligands in complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i_3)_2$. The librations are limited by the angle amplitude, Φ

Table 10.4 Librational corrections $C(\Phi)$ calculated on the basis of Equation (10.4) at different amplitudes Φ [5]

Φ (°)	$C(\Phi)$
0	5.82
9.05	5.74
12.8	5.66
15.7	5.57
18.1	5.48
20.2	5.37
22.2	5.26
25.6	4.98
28.6	4.59
Fast-spinning	4.611

ligand, the ^1H $T_{1\,min}$ time of 0.004 s (200 MHz) gives 0.96 Å via Equation (8.12) compared with 0.89 Å, found in the solid state. Then, a simple combination of Equations (8.12) and (10.5) leads to $C(\Phi) = 5.401$. According to Table 10.4, the latter corresponds to an angle amplitude Φ, between 18 and 20°. Note that the solid-state ^1H NMR spectra of $W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$ have shown (H_2) librations with amplitudes Φ of ± 16° at 100 K. A slight increase of Φ on going from the solid state to solutions is plausible, and thus the librating model is supported experimentally.

10.4 90° Jumps in a Four-fold Potential

By definition, the H–H vector in a fast-spinning (H_2) ligand can take any orientation in the plane perpendicular to the rotational axis. However, in many cases a dihydrogen ligand occupies two possible positions for energetic reasons (Figure 10.4). Usually, the energy barrier between the positions is quite low and thus the H–H vector undergoes fast 90° jumps in the four-fold potential. Note that spin populations in these states can be different.

Morris and Wittebort [5] have analyzed nuclear relaxation in such a system in terms of a superposition of two states, A and B (Figure 10.4). In both states, the H–H vector undergoes isotropic reorientations with molecular motion correlation times τ_c(mol). Under these conditions, the spectral density function, depending on rates of A/B transformations, is expressed by:

$$J(\omega_H) = (P_A{}^2 - P_A P_B + P_B{}^2)(\tau_c(\text{mol})/(1 + \omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol})) \\ + 3P_A P_B[\tau_c(\text{mol}) + (k_A + k_B)\tau_c{}^2(\text{mol})]/ \\ \{[1 + (k_A + k_B)\tau_c(\text{mol})]^2 + \omega_H{}^2\tau_c{}^2(\text{mol})\} \quad (10.6)$$

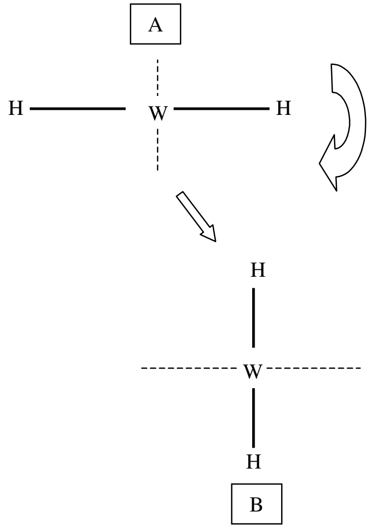


Figure 10.4 Schematic representation of 90° jumping dihydrogen ligands

where P_A and P_B are the populations of A and B states, $P_A + P_B = 1$ and k_A and k_B are the corresponding rate constants. If the k values are small (case a):

$$k_A + k_B \ll 1/\tau_c(\text{mol}) \qquad \text{(a)}$$
$$k_A + k_B \gg 1/\tau_c(\text{mol}) \qquad \text{(b)} \qquad (10.7)$$

then Equation (10.6) converts to the Bloembergen–Purcell–Pound spectral density function. In case b, the second term in Equation (10.6) transforms to zero and the function is simplified. Incorporating the function into the expression for the ^{1}H $T_{1\,\text{min}}$ time leads to:

$$r(\text{H–H}) = \text{C(P)}(T_{1\,\text{min}}/\nu)^{1/6} \qquad (10.8)$$

In turn, the $C(P)$ factor is:

$$C(P) = 5.815\,(P_A{}^2 - P_A P_B + P_B{}^2)^{1/6} \qquad (10.9)$$

One can show that 90° jumps and a free rotation model are identical at $P_A = P_B = 0.5$.

Consider application of this formalism for complex $W(H_2)(CO)_3(PPr^i{}_3)_2$ where ^{1}H $T_{1\,\text{min}} = 0.004$ s at 200 MHz. As we have shown, the H–H bond length of 0.96 Å is calculated from the $T_{1\,\text{min}}$ time for an immobile dihydrogen ligand compared with 0.89 Å, measured in the solid state. Then, a combination of Equations (8.12), (10.8) and (10.9) gives $P_A = 0.7$.

An analysis of Equation (10.6) shows that at $k_A + k_B \ll 1/\tau_c(\text{mol})$ the plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ are symmetric and V-shaped. However if the equilibrium

constant, $K = P_A/P_B$, depends strongly on the temperature, then the variable-temperature relaxation curves can deviate from the symmetrical V-shapes. This effect can be observed experimentally.

To conclude this part, it must again be emphasized that, in the absence of knowledge of internal molecular dynamics, accurate determinations of internuclear distances in flexible systems are not possible because commonly nuclear relaxation in solutions does not distinguish the types of motions. In this context, relaxation in the solid state has significant advantages. First, the temperature diapason is practically unrestricted. Second, the type of internal molecular motions can be directly established from the character of the relaxation curves. For example, a *tunneling* rotation of CH_3 groups is well identified as an anomalous ^1H T_1 behavior in the field-dependent experiments [15]. The experiments require special NMR techniques providing the field-cycling procedures: (a) saturation of proton magnetization with a comb of radiofrequency pulses at magnetic field B_{NMR}; (b) rapid switching to a new magnetic field B_R; (c) evolution of the magnetization in this field B_R; (d) rapid magnetic field switching to B_{NMR}; (e) measurements of the magnetization by pulses at field B_{NMR}. Some examples of the variable-field relaxation experiments on solutions will be considered in Chapter 11.

10.5 Deuterium Spin – Lattice NMR Relaxation in Mobile Molecular Fragments

Spin–lattice relaxation of deuterium is completely governed by quadrupole interactions and at isotropic molecular motions, the relaxation rate is:

$$1/T_1 = (3/10)\pi^2(\mathrm{DQCC})^2(1+\eta^2/3) \times (\tau_c/(1+\omega_D{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_D{}^2\tau_c{}^2)) \quad (10.10)$$

where DQCC is the *static* deuterium quadrupole coupling constant and η is the asymmetry parameter of the electric field gradient at deuterium. The term 'static' is relative to DQCC values determined in static molecules. The V-shaped plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ go through minima ($T_{1\,\mathrm{min}}$) and then:

$$1/T_{1\,\mathrm{min}} = 0.672\ (1+\eta^2/3)(\mathrm{DQCC})^2/\nu_D \quad (10.11)$$

where $T_{1\,\mathrm{min}}$, ν_D and DQCC are measured in seconds, MHz and kHz, respectively. Note that, in most chemical bonds, the η parameter is close to zero. Therefore, at the known static DQCC values, Equation (10.11), gives good predictions of ^2H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times, and vice versa, the ^2H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times provide determinations of the DQCC. The task of this part is to show how this expression changes in the presence of fast internal motions. Good models for these considerations are (D_2) ligands in dihydrogen complexes.

In fact, they can be classified as immobile, fast-spinning and 90° or 180° jumping ligands.

An immobile (D_2) ligand. Even in the case of immobile X—D bonds, the X and D atoms undergo ultra-fast vibrational/librational motions. According to the theory of quadrupole interactions, the electric field gradient at D depends on the X—D bond length (see Equation 4.22) and the principal eq_{ZZ} component is along this bond. Then, by analogy with nuclear relaxation in a pair of protons, the vibrations and librations in X—D bonds will partially average the quadrupolar coupling and thus DQCC values, determined by ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ measurements, will be effectively reduced. Henry and Szabo have shown that this effect can reach 6% of the DQCC [6] and thus the measured magnitudes should be corrected.

180° Jumps of (D_2) ligands in solids. It has been established that dihydrogen ligands are mobile, even in the solid state and at low temperatures: hydrogen atoms can change their positions due to 180° jumps shown in Figure 10.5. It should be noted that orientation of the dipolar H—H vector in the (H_2) ligand, lying along the H—H bond, does not change due to this type of 180° jump. For this reason, this motion does not effect the ^{1}H T_1 time. In contrast, the eq_{ZZ} component at D in a (D_2) ligand deviates from the D—D direction. Under these conditions the ^{2}H NMR relaxation rate $1/T_1(\mathrm{EX})$ is:

$$1/T_1(\mathrm{EX}) = (9/160)\,(1 + \eta^2/3)\,(\sin 2\alpha)^2$$
$$(\mathrm{DQCC})^2(\tau_{\mathrm{EX}}/(1 + \omega_{\mathrm{D}}{}^2\tau_{\mathrm{EX}}{}^2) + 4\tau_{\mathrm{EX}}/(1 + 4\omega_{\mathrm{D}}{}^2\tau_{\mathrm{EX}}{}^2)) \qquad (10.12)$$

where 2α is the angle formed by principal eq_{ZZ} components at two deuterons and τ_{EX} is the correlation time of the exchange [16]. When the ^{2}H T_1 time in Equation (10.12) reaches a minimum, it can be rewritten as [17]:

$$1/T_{1\,\mathrm{min}}(\mathrm{EX}) = 0.0128\,(1 + \eta^2/3)\,(\sin 2\alpha)^2\,(\mathrm{DQCC})^2/\nu_{\mathrm{D}} \qquad (10.13)$$

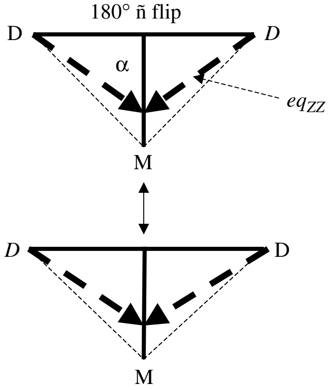


Figure 10.5 180°-Jumps of a (D_2) ligand around the axis perpendicular to the D—D bond

A free (D_2) *rotation in solution*. In solution, ^2H T_1 times depend on molecular tumbling (the molecular motion correlation times τ_C) and internal high-amplitude (D_2) motions. At slow internal motions on the ω_D time scale, dihydrogen ligands are immobile and their relaxation behavior corresponds to Equation (10.10) or (10.11). In fast-spinning dihydrogen ligands, D–D bonds undergo a free rotation (Figure 10.6), correlation times of which are significantly shorter than the τ_C. Nuclear relaxation in such free rotors is described by the Woessner spectral density function. For ^2H T_1 times, the Woessner equation gives:

$$1/T_{1\,\text{min}}(\text{ROT}) = 0.168\ (3\cos^2\alpha - 1)^2\ (1 + \eta^2/3)\ (\text{DQCC})^2/\nu_D \qquad (10.14)$$

where α is the angle formed by the principal electric field gradient component, eq_{ZZ}, and the rotational axis.

(D_2) *librations in solution*. By analogy with librations of (H_2) ligands in a two-fold potential, fast (D_2) librations with amplitudes Φ (Figure 10.7) will affect ^2H $T_{1\,\text{min}}$ times according to:

$$1/T_{1\,\text{min}}(\text{LIB}) = 0.672\ \text{F}(\alpha, \phi)(1 + \eta^2/3)\ (\text{DQCC})^2/\nu_D \qquad (10.15)$$

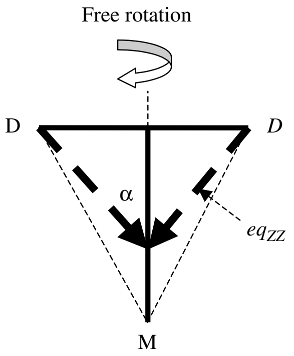


Figure 10.6 A dihydrogen (D_2) ligand undergoing free rotation around the axis, perpendicular to the D–D bond

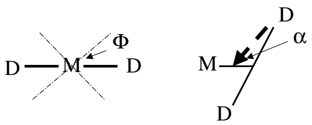


Figure 10.7 Ultra-fast (D_2) librations in a dihydrogen ligand. The librations are limited by the amplitude angle, Φ (α is the angle formed by the eq_{ZZ} vector and the motional axis)

where factors F(α, ϕ) can be calculated at variations in the α and ϕ values [18] by analogy with the spectral density function suggested by Morris and Wittebort (see Equation 10.4).

180° jumps in solution. Topologically, 180° reorientations of the (D_2) ligand in Figure 10.5 correspond to displacement of the principal eq_{ZZ} component by the angle 2α. If fast 180° jumps occur in solution this (D_2) system can be regarded as two equally populated states, which undergo isotropic motions [19]. Then, the ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ can be written as:

$$1/T_{1\,\mathrm{min}}(180^\circ) = 0.672\, C_1\ (1 + \eta^2/3)\ (\mathrm{DQCC})^2/\nu_D \tag{10.16}$$

where $C_1 = 0.25(1 + 3\cos^2 2\alpha)$. It is seen that at $\alpha = 0$ Equation (10.16) transforms to Equation (10.11). Note that, according to Morris and Wittebort, 90° (H_2) jumps in a four-fold potential and a fast (H_2) rotation are equivalent when H–H orientations do not have an energetic preference. Therefore, we do not deal with this case.

The Equations (10.11) to (10.16) show that fast internal motions increase ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times. It is important that the resulting effect depends on the nature of motions and the DQCC, α and η values. It is obvious that the quadrupolar parameters cannot be accurately determined by the ^{2}H T_1 relaxation when the nature of internal motions is unknown. Therefore in most cases, ^{2}H T_1 experiments are focused on studies of molecular motions in solutions of ^{2}H-labeled compounds containing simple chemical bonds (for example, ^{2}H–C, ^{2}H–N). Since in this case, the deuterium quadrupole parameters are well established and the eq_{ZZ} components are lying along the chemical bonds, the T_1 values can be easy fitted to the corresponding motional model.

It can be demonstrated, however, that, even in the presence of many uncertainties, ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ data can still provide some useful conclusions. First, the uncertainty connected with the unknown η parameter seems to be insignificant because the $(1 + \eta^2/3)$ factor changes from 1 to 1.33 only. Therefore we take $\eta = 0$ as a good approximation. Second, when α in these equations approaches the magic angle (54°) and amplitudes ϕ (Figure 10.7) are high, then the rotational and librational motions have a maximal influence on the ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ times. In the case of 180° jumps, the ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ will be longest at $\alpha = 45^\circ$ (see Equation 10.16). As the DQCC in Equations (10.11) and (10.14) to (10.16) remains constant, these mentioned conditions lead to the maximally possible $T_{1\,\mathrm{min}}$ increases by a factor >4, by 4 and by 2.8 caused by the rotation, 180° jumps and librations, respectively. From the elongating factors it can be concluded that the dihydrogen ligands in dihydrogen/hydride complexes can be classified as fast-spinning ones if the ^{2}H $T_{1\,\mathrm{min}}$ increases by a factor >4 on going from D to (D_2). This conclusion is true because the DQCC values in (D_2) ligands are higher than in (D) ligands (see below) and this relaxation criterion can be used for structural formulations of hydride systems, even in the absence of additional data.

The complex $Ru(D_2)Cl(dppe)_2^+$ illustrates determination of internal (D_2) motions in solution, based on quadrupolar parameters, obtained by solid-state ^2H NMR. According to the solid-state ^2H NMR spectrum recorded at 5.4 K, the tensor of the electric field gradient in the solid complex $Ru(D_2)Cl(dppe)_2^+$ is axially symmetric ($\eta = 0.1$), its principal component, eq_{ZZ}, strongly deviates from the D–D bond ($\alpha = 45°$) and the *static* DQCC value is equal to 107 kHz [20]. The ^2H $T_{1\,min}$ time in the solid complex is measured as 0.161 s at 61.45 MHz (for convenience, all the T_1 times to be discussed are converted to the ^2H NMR frequency of 61.45 MHz). Then, the exact DQCC, α and η values lead to a ^2H $T_{1\,min}$ value of 0.42 s, expected for an 180° jump diffusion (Equation 10.13). The predicted time is longer and therefore the (D_2) motions are a combination of two-site jumps and a rotational diffusion. For example, they could be a combination of 180° jumps with 90° jumps in a four-fold potential. Owing to fast molecular tumbling, the ^2H $T_{1\,min}$ in solutions of this complex [21] is shorter than in the solid state (0.047 s and 0.161 s, respectively). Morris and Wittebort have classified the (H_2) ligand in $Ru(H_2)Cl(dppe)_2^+$ as a fast-spinning one on the basis of ^1H T_1 NMR data in solution. However, the solid-state quadrupolar parameters and a free rotation model, applied for a solution of $Ru(D_2)Cl(dppe)_2^+$, predict a long ^2H $T_{1\,min}$ time of 0.128 s against 0.047 s measured experimentally. In contrast, an 180° jump model, applied for a solution (Equation 10.16) leads to a shorter ^2H $T_{1\,min}$ time (0.032 s). Thus, internal (D_2) motions in solutions of $Ru(D_2)Cl(dppe)_2^+$ are again a combination of rotational diffusion with 180° jumps (probably in a ratio of 0.4/0.6).

The hydride and dihydrogen ligands in solutions of the complex $RuD(D_2)(dppe)_2^+$ show ^2H $T_{1\,min}$ times of 0.015 and 0.181 s, respectively [21]. Even in the absence of exact quadrupolar parameters, these data reveal the fast-spinning nature of the (D_2) ligand to be in good agreement with formulation based on the ^1H T_1 NMR relaxation [5]. It has been established that (D_2) motions in Ru dihydrogen complexes can be probed by *static* DQCC magnitudes taken from DFT calculations and corrected as 107–117 kHz [17]. Then, orientation of the eq_{ZZ} component at D in the dihydrogen ligand of $RuD(D_2)(dppe)_2^+$ is calculated via Equation (10.14) as $\alpha = 46$–$48°$.

Solutions of dihydrogen complex $Ru(D_2)Cp^*(dppm)^+$ show ^2H $T_{1\,min}$ of 0.019–0.021 s. According to the ^1H T_1 NMR relaxation data [5], ^1H isotopomeric complex $Ru(H_2)Cp^*(dppm)^+$ is one of the innumerous examples, containing an immobile (H_2) ligand on the time scale of molecular tumbling. Table 10.5 lists the ^2H $T_{1\,min}$ times calculated at DQCC = 107–117 kHz (taken from DFT computations of Ru dihydrogen systems) for the static, 180° jumping and librating (D_2) ligands. It is obvious that the (D_2) ligand is not static in $Ru(D_2)Cp^*(dppm)^+$ at the deuterium frequency. That is why the deuterium $T_{1\,min}$ time (0.014–0.018 s) in the classical dihydride isomer, $RuD_2Cp^*(dppm)^+$, is shorter than that in the dihydrogen isomer. Since 180°

Table 10.5 ^{2}H $T_{1\,min}$ times (61.45 MHz) calculated for static ($T_{1\,min}$) and moving dihydrogen ligands at different DQCC values

Complex	$T_{1\,min}$(DQCC)	$T_{1\,min}$180°(DQCC)[a]	$T_{1\,min}$LIB(DQCC)[b]
Ru(D_2)	0.00799 (107)	0.0320 (107)	0.0224 (107)
	0.00645 (119)	0.0258 (119)	0.0180 (119)

[a] Calculated as a maximally long $T_{1\,min}$ time at $\alpha = 45°$
[b] Calculated as a maximally long $T_{1\,min}$ time at $\phi = 23°$ and $\alpha = 54°$

Table 10.6 Geometries and orientations of the principal components the EFG tensors at D in the dihydrogen ligands of some dihydrogen complexes

Compound	r(D–D) (Å)	r(M–D) (Å)	DMD (°)	2α (°)	θ (°)
$W(D_2)(CO)_3(PCy_3)_2$	0.89	1.9	27	68	104
$RuD(\boldsymbol{D}_2)(dppe)_2^+$	0.94	1.81	30	92–96	105
$OsD(\boldsymbol{D}_2)(dppe)_2^+$	0.96	1.74	32	80–84	106
$Ru(D_2)Cp^*(dppm)^+$	1.1	1.66	38	64–72	109
$Os(D_2)Cl(dppe)_2^+$	1.22	1.58	45	40–66 40–72	113

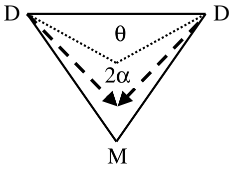


Figure 10.8 Orientation of the principal components of the electric field gradients at D (dashed arrows) determined for dihydrogen ligands by the ^{2}H T_1 relaxation measurements in account for fast internal (D_2) motions (angles θ and 2α are formed by two MDD bisectors and eq_{ZZ} vectors, respectively)

jumps do not affect ^{1}H T_1 times, they contribute to the deuterium relaxation rate in $Ru(D_2)Cp^*(dppm)^+$. Then, Equation (10.16) results in α values in the range 32–36°. Thus in spite of uncertainties connected with the high internal mobility of dihydrogen ligands, ^{2}H NMR relaxation leads to an important chemical conclusion: the principal components of the electric field gradients at D in dihydrogen ligands are oriented closer to the M–D directions (see Table 10.6 and Figure 10.8) illustrating large contributions of metal atoms to (H_2) bonding. Finally, it must be emphasized that the data discussed illustrate a higher sensitivity of deuterium relaxation to motions with respect to proton relaxation.

Bibliography

1. P. J. Desrosiers, L. Cai, Z. Lin, R. Richards, J. Halpern. *Journal of the American Chemical Society* 1991; **113**: 4173.
2. H. H. Limbach, G. Scherer, M. Maurer, B. Chaudret. *Angewanote Chemie International Edition in English* 1992; **31**: 1369.
3. E. Clot, C. Leforestier, O. Eisenstein, M. Pelissier. *Journal of the American Chemical Society* 1995; **117**: 1797.
4. G. J. Kubas. *Metal Dihydrogen and σ-Bond Complexes*. Kluwer/Plenum: New York, 2001.
5. R. H. Morris, R. Wittebort. *Journal of Magnetic Resonance Chemistry* 1997; **35**: 243.
6. E. R. Henry, A. Szabo. *Journal of Chemical Physics* 1985; **82**: 4653.
7. G. J. Kubas, J. E. Nelson, J. C. Bryan, J. Eckert, L. Wisniewski, K. W. Zilm. *Inorganic Chemistry* 1994; **33**: 2954.
8. K. W. Zilm, R. A. Merrill, M. W. Kummer, G. J. Kubas. *Journal of the American Chemical Society* 1986; **108**: 7837.
9. D. M. Heinekey, W. J. Oldham. *Chemical Reviews* 1993; **93**: 913.
10. D. E. Woessner. *Journal of Chemical Physics* 1962; **36**: 1.
11. P. A. Maltby, M. Schlaf, M. Steinbeck, A. J. Lough, R. H. Morris, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, R. C. Srivastava. *Journal of the American Chemical Society* 1996; **118**: 5396.
12. F. A. Jalon, A. Otero, B. R. Manzano, E. Villasenor, B. Chaudret. *Journal of the American Chemical Society* 1995; **117**: 10123.
13. D. G. Gusev, R. L. Kuhlman, K. B. Renkema, O. Eisenstein, K. G. Caulton. *Inorganic Chemistry* 1996; **35**: 6775.
14. W. T. Klooster, T. F. Koetzle, G. Jia, T. P. Fong, R. H. Morris, A. Albinati. *Journal of the American Chemical Society* 1994; **116**: 7677.
15. A. J. Horsewill. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1999; **35**: 359.
16. F. Wehrmann, J. Albrecht, E. Gedat, G. J. Kubas, J. Eckert, H. H. Limbach, G. Buntkowsky. *Journal of Physical Chemistry A* 2002; **106**: 1977.
17. V. I. Bakhmutov. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2004; **42**: 66.
18. V. I. Bakhmutov, C. Bianchini, F. Maseras, A. Lledos, M. Peruzzini, E. V. Vorontsov. *Chemistry. A European Journal* 1999; **5**: 3318.
19. L. Latanowicz. *Berichte den Bunsengesellscheft für Physitcalische Chemie* 1987; **91**: 237.
20. F. Wehrmann, T. P Fong, R. H. Morris, H. H. Limbach, G. Buntkowsky. *Physical Chemistry and Chemical Physics* 1999; **1**: 4033.
21. G. A. Facey, T. P. Fong, D. G. Gusev, P. M. Macdonalds, R. H. Morris, M. Schlaf, W. Xu. *Canadian Journal of Chemistry* 1999; **77**: 1899.

11 Relaxation of Nuclei Other Than ^{1}H and ^{2}H and Specific Relaxation Experiments

11.1 Chemical Shift Anisotropies and Nuclear Quadrupole Coupling Constants from T_1 Times of Heavy Nuclei in Solution 156
11.2 Multinuclear Relaxation Approaches to Complexation, Association and H-bonding 159
11.3 ^{23}Na Relaxation in Solutions of Complex Molecular Systems 162
11.4 Character of Molecular Motions from ^{17}O and ^{2}H T_1 Relaxation in Solution 165
11.5 Two-dimensional T_1 and $T_{1\rho}$ NMR Experiments 166
11.6 Chemical Exchange in Complex Molecular Systems from ^{15}N Relaxation in Solution 168
11.7 R_1/R_2 Method 170
11.8 Cross-correlation Relaxation Rates and Structures of Complex Molecular Systems in Solution 172
11.9 Variable-field Relaxation Experiments 174
Bibliography 176

By analogy with protons and deuterons, relaxation of other nuclei can be successfully used to solve the following problems: experimental determinations of chemical shift anisotropies and quadrupole coupling constants (QCC), when direct methods (solid state NMR and NQR, respectively) are not available; investigations of weak interactions such as complexation and association or hydrogen bonding; identifications and studies of chemical exchanges and molecular motions. Methodologies of these investigations are quite different and depend on the nature of nuclei and relaxation mechanisms. This chapter includes multinuclear direct and indirect relaxation measurements, determinations and interpretations of cross-correlation relaxation rates, combinations of T_1 and T_2 experiments and the variable-field

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

relaxation measurements. The best way to introduce this topic is to show typical examples involving nuclei of different nature. Among them, ^{205}Tl, ^{103}Rh, ^{119}Hg and ^{59}Co seem to be important in organometallic chemistry, ^{23}Na and ^{27}Al illustrate relaxation studies of association and complexation and ^{14}N, ^{15}N and ^{13}C are often used as target nuclei in investigations of biomolecules.

11.1 Chemical Shift Anisotropies and Nuclear Quadrupole Coupling Constants from T_1 Times of Heavy Nuclei in Solution

In spite of the fact that chemical shift anisotropies $\Delta\sigma$ characterize magnetic properties of nuclei, the $\Delta\sigma$ values depend on local environments of nuclei and connect with the symmetry of compounds. Thus, they can provide important chemical information. Since the chemical shift anisotropy affects lineshapes in NMR spectra of solid static samples, solid-state NMR is a direct way to CSA determinations. If however, for some reason, the solid-state NMR spectra are unavailable, nuclear relaxation in solution becomes a unique method for CSA studies.

The CSA mechanism is dominant in relaxation of heavy nuclei such as ^{205}Tl, ^{195}Pt, ^{207}Pb, ^{57}Fe and ^{103}Rh. In spite of this dominance, CSA contributions should correctly evaluated from total relaxation rates because dipole–dipole and/or spin–rotation interactions can be also significant. At fast molecular motions (see Equation 5.6 at $1 \gg \omega^2\tau_c^2$), the rate of CSA relaxation is:

$$(T_1)^{-1}{}_{\mathrm{CSA}} = (2/15)\,\gamma_I{}^2\,B_0{}^2\,(\Delta\sigma)^2\,\tau_c \qquad (11.1)$$

If the total relaxation rate $(T_1)^{-1}{}_{\mathrm{OBS}}$ increases linearly with the square of the applied magnetic field B_0 in variable-field experiments, then the CSA contribution $(T_1)^{-1}{}_{\mathrm{CSA}}$, can be evaluated via the proportionality

$$(T_1)^{-1}{}_{(\mathrm{CSA})}(B^{(1)}) = [(T_1)^{-1}{}_{\mathrm{OBS}}(B^{(1)}) - (T_1)^{-1}{}_{\mathrm{OBS}}(B^{(2)})] \times [1 - (B^{(2)})/(B^{(1)})^2]^{-1} \qquad (11.2)$$

where $B^{(1)}$ and $B^{(2)}$ are the strengths of the applied external magnetic field. This feature is observed, for example, in relaxation of ^{103}Rh nuclei in complex Rh(COD)(tetrakis(1-pyrazole)borate) [1]. It is easy to show that the plot of the $(1/T_{1\mathrm{OBS}})$ versus $B_0{}^2$ (see Table 11.1) is actually linear and has a *small intercept*. The latter is a good evidence for the negligibly small contributions from other mechanisms: CSA contributions to the total ^{103}Rh T_1 relaxation rates are calculated as 92 and 97% at magnetic fields of 7.05 and 11.75 T, respectively. It is obvious that a $\Delta\sigma(^{103}Rh)$ value can be calculated via

Table 11.1 ^{103}Rh T_1 relaxation time in a $CDCl_3$ solution of Rh(COD)(tetrakis(1-pyrazole)borate) measured as a function of the applied magnetic field strength B_0 at 298 K

B_0 (T)	^{103}Rh T_1(OBS) (s)	B_0^2(T^2)	1/T_1(OBS) (s^{-1})
7.05	0.886	49.7	1.13
9.39	0.510	88.17	1.96
11.75	0.334	139.06	2.99

Equation (11.1) if the correlation time τ_C is known. Since olefin carbons in the Rh complex relax completely by dipole–dipole C–H interactions, their relaxation rate is:

$$1/T_1(\text{C–H}) = N\,(\mu_0/4\pi)^2\,\gamma_H{}^2\,\gamma_C{}^2\,\hbar^2\,r(\text{C–H})^{-6}\,\tau_C \qquad (11.3)$$

where N the number of hydrogens attached to the carbons. Then the ^{13}C T_1 time, measured for these carbons, and C–H distances of 1.09 Å give $\tau_C = 5.2 \times 10^{-11}$ s. The latter finally leads to $\Delta\sigma(^{103}Rh) = 6500$ ppm [1].

^{205}Tl T_1 times in solutions of thallium compounds are shown in Table 11.2 [2]. The ^{205}Tl relaxation depends strongly on the applied magnetic field in the first four thallium compounds. The CSA mechanism is dominant and thus $\Delta\sigma$ values are determinable (310–1300 ppm). In the case of other compounds, the variable-field effects on T_1 are insignificant. ^{205}Tl nuclei relax simultaneously by the spin–rotation and CSA mechanisms. For this reason, $\Delta\sigma$ determinations are not possible.

In the presence of pronounced dipole–dipole interactions, CSA contributions can be accurately evaluated from total relaxation rates by partial deuteration of the samples or NOE measurements in combination with variable-field experiments. Spin–rotation contributions can be estimated if spin–rotation constants are known. Multinuclear NMR experiments on 3,5-dichlorophenylmercury cyanide in DMSO solutions illustrate the methodology, based on NOE measurements. It follows from the data in

Table 11.2 ^{205}Tl NMR spin–lattice relaxation times T_1 (s) in acidic water solutions ($HClO_4$) of compounds $Tl(X)_n(H_2O)_{m-n}{}^{(3-n)+}$ at different magnetic fields

Compound	115.4 MHz	230.8 MHz	288.5 MHz	Intercept (s^{-1})	$\Delta\sigma$(ppm)
$TiCl^{2+}$	0.19	0.06		1.4	1300
$TlCl_2{}^+$	0.18	0.042		−0.52	1600
$TlCl_3$	0.48	0.116		−0.096	960
$TlCl_4{}^-$	0.57	0.40		1.51	310
$TlBr_2{}^+$	0.39	0.27			
$TlBr_3$	0.93	1.08			
$TlBr_4{}^-$	0.80	1.20	1.28		

Table 11.3 Relaxation times (T_1, s), the NOE enhancements (η) and chemical shift anisotropies, Δσ, measured for ^{13}C, ^{15}N and ^{199}Hg nuclei, in 3,5-dichlorophenylmercury cyanide with ^{13}C and ^{15}N labels in the CN group (DMSO-d_6)

	C*para*	C*meta*	C*ortho*	$^{13}C_{CN}$	$^{15}N_{CN}$	^{199}Hg
T_1(4.7 T)	0.42	9	0.76	4.1	11.5	0.06
T_1(11.7 T)	0.42		0.78	0.75	2.3	0.01
η(4.7 T)	1.75	0.2	1.75	0		
Δσ ppm				360 ± 30 (338.2)[a]	500 ± 40 (637)[a]	3245 ± 260

[a]Values calculated at the DFT(B3LYP) level

Table 11.3 that the carbon resonances in the phenyl ring show large positive NOE enhancements (1.75), close to a maximal value (η = 1.99). In addition, the ^{13}C T_1 values are independent of the applied magnetic field. Thus, the ^{13}C relaxation of the phenyl carbons is completely governed by dipole–dipole carbon–proton interactions. In contrast, the ^{15}N and ^{13}C T_1 times in the CN group and also the ^{199}Hg T_1 values are field dependent. At the same time, the NOEs are invisible. It is obvious that the CSA mechanism is dominant in the relaxation of all the above nuclei and their T_1 times give the $\Delta\sigma(^{13}C)$, $\Delta\sigma(^{15}N)$ and $\Delta\sigma(^{199}Hg)$ values in good agreements with DFT(B3LYP) calculations.

Experiments on the cobalt cluster shown in Figure 11.1 illustrate NQCC determinations for heavy nuclei by T_1 measurements in solution [3]. The complex has a C_{3v} structure with nonequivalent apical and basal cobalt atoms and shows two signals in the solid-state ^{59}Co NMR spectrum. Linewidths of the resonances are estimated as 50 and 350 kHz. A two-pulse Hahn-echo experiment allows one to determine quadrupolar parameters (QCC = 12.4 MHz

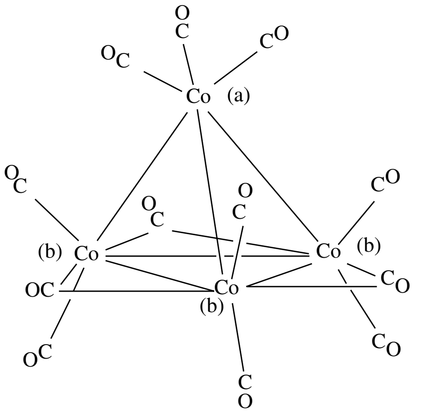


Figure 11.1 The structure of the cobalt cluster with the magnetically non-equivalent apical and basal cobalt atoms (Co(a) and Co(b), respectively)

Table 11.4 Variable-temperature ^{59}Co spin–lattice relaxation times (ms) determined for apical and basal Co atoms in the cluster $Co_4(CO)_{12}$ at ^{59}Co NMR frequency 71.21 MHz ($CDCl_3$)

T (K)	Apical ($\delta = -670$ ppm)	Basal ($\delta = -2030$ ppm)
291	1300	21.8
302	1560	26.8
312	1820	28.6
320	2040	35.0

and $\eta_{Co} = 0.32$) for the narrower signal, assigned to apical cobalt atoms. Because of the big broadening, no quadrupolar parameters can be obtained for basal Co atoms. In contrast to the solid state, both signals are well detected in ^{59}Co NMR spectra in a $CDCl_3$ solution and their T_1 times are accurately measured (Table 11.4) (note however that, owing to an apical/basal exchange, occurring at $T > 260$ K, the ^{59}Co relaxation is not exponential and the inversion recovery data require special treatment [3]). The relaxation rate for ^{59}Co nuclei ($I = 7/2$) can be expressed via Equation (11.4),

$$1/T_1(^{59}\text{Co}) = (2\pi^2/49)\, C_{QCC}\, \tau_C \tag{11.4}$$

where the constant C_{QCC} is defined as $QCC^2(1 + \eta^2/3)$. In an isotropic approximation, the motion correlation times, τ_C, are identical for the apical and basal nuclei. Then Equation (11.5), combined with the solid-state NMR data for the narrow line and the solution ^{59}Co T_1 measurements, leads to $QCC_{basal} = 100$ MHz.

$$C_{QCC}(\text{basal}) = C_{QCC}(\text{apical})\,\{T_1(\text{apical})/T_1(\text{basal})\} \tag{11.5}$$

11.2 Multinuclear Relaxation Approaches to Complexation, Association and H-bonding

As we have shown in the previous chapters, nuclear relaxation is very sensitive to molecular motions. Under extreme narrowing conditions (i.e. at $1 \gg \omega^2\tau_c{}^2$), the plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ are linear and their slopes correspond to activation energies E_a of molecular motions. When individual components interact, a complex formed moves more slowly through the medium, requiring larger activation energy. The latter, being an energetic measure of intermolecular interactions, is observed by variable-temperature relaxation experiments. If the interactions lead to complexes of two or more types, plots of $\ln(T_1)$ versus $1/T$ can show several distinct linear regions. This

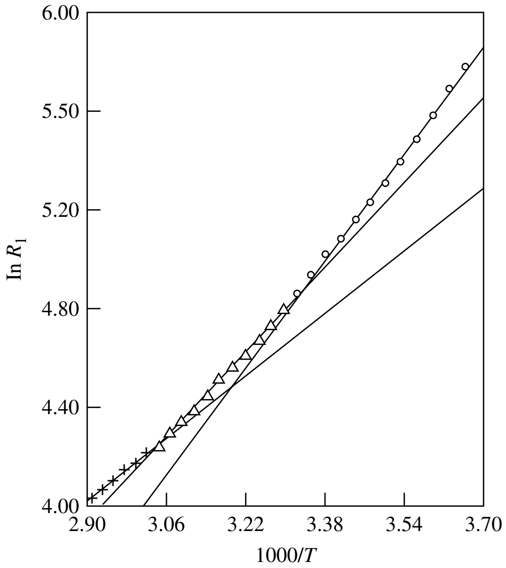


Figure 11.2 Variable-temperature relaxation rates of ^{23}Na nuclei, measured in a molten mixture of NaCl, $AlCl_3$ and 1-methyl-3-ethylimidazolium sodium chloride (Figure 11.3): $Na_{0.22}\ MEI_{0.76}\ AlCl_4$. (Reproduced from W. R. Carper, J. L. Pflug, J. S. Wilkes. *Inorganica Chimica Acta* 1992; **193**: 201, with permission from Elsevier)

situation is illustrated in Figure 11.2 where relaxation of ^{23}Na nuclei shows three linear sections as good evidence for complexation.

One of effective approaches to studies of association in solutions is the so-called multiple spin probe method. The method consists of the standard variable-temperature T_1 measurements for target nuclei, belonging to different individual components. If one of the nuclei relaxes by the dipole–dipole mechanism (DD), for example ^{13}C, and the other nucleus is quadrupolar (Q), then relaxation rates R_1(DD) and R_1(Q) can be expressed by:

$$R_1(\mathrm{DD})/a = R_1(\mathrm{Q})/b \tag{11.6}$$

where $a = N\ (\mu_0/4\pi)^2\ \gamma_H{}^2\ \gamma_C{}^2\ \hbar^2\ r(\mathrm{C{-}H})^{-6}$ and $b = 0.3\pi^2\ [(2I+1)/I^2\ (2I-1)]\ (\mathrm{QCC})^2(1+\eta^2/3)$. It is obvious that Equation (11.6) is valid when the correlation times τ_C of the both target nuclei are identical or, in other words, the components form a complex. If this statement is true, then plotting the R_1(DD) rates versus the R_1(Q) rates will lead to a linear dependence with zero intercept. This feature is observed for relaxation of ^{13}C and ^{23}Na nuclei in molten salts, containing NaCl, 1-methyl-3-ethylimidazolium sodium chloride (MEICI) (Figure 11.3) and $AlCl_3$ [4]. On heating from 0° to 70°C, the ^{13}C T_1(DD) times, measured for carbons C(4,5) and C(2) in MEICI, reduce from 5.50 to 0.55 s, correlating well with the ^{23}Na T_1(Q) times (changing from 0.017

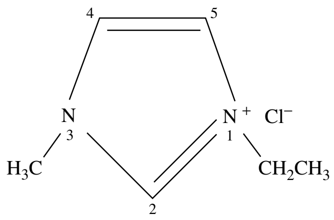


Figure 11.3 The molecular structure of 1-methyl-3-ethylimidazolium sodium chloride (MEICI)

to 0.003 s) obtained for NaCl. The complexation is independently supported by ^{23}Na R_1 and ^{27}Al R_1 measurements. Finally it should be emphasized that molecular volumes of the complexes formed can be characterized in terms of the Stokes radii by combination of T_1 experiments with viscosity measurements.

A typical hydrogen bond is shown in Figure 11.4 where *B* is the proton-accepting center and the α angle is close to 180°. The *B* centers usually contain quadrupolar nuclei (^{14}N or ^{17}O), relaxation of which is sensitive to hydrogen bonding. Methodologically relaxation studies of H-bonded systems can be considered by using pyridine/phenol mixtures in CCl_4 or $CHCl_3$ as examples [5]. Preliminary experiments, carried out on the individual pyridine in CCl_4, show a very small increase of the ^{14}N T_1 time from 1.59 to 1.64 ms at decreasing the pyridine concentration from 1.0 to 0.05 *M*. The effect certainly connects with a decrease of the solution viscosity. In contrast, an addition of phenol to a 0.5 *M* CCl_4 solution of pyridine is accompanied by a strong decrease of the ^{14}N T_1 time from 1.59 to 0.23 ms (Table 11.5). This effect is direct evidence for H-bonding. In fact, similar experiments, carried out on ^{14}N nuclei of pyridine in the presence of anisole or 2,6-di-*tert*-butylphenol, did not reveal the pronounced ^{14}N T_1 effects. The former cannot form H-bonds while the second compound has sterically hindered OH groups. In addition, the presence of phenol in solutions of benzaldehyde and acetonitrile (weaker proton acceptors than pyridine) does not perturb the ^{17}O, ^{13}C and ^{14}N T_1 times (Table 11.5).

Quantum-chemical calculations at the HF/6-311G(d,p) level predict a 20% *decrease* of the nitrogen quadrupole coupling constant in pyridine on going to

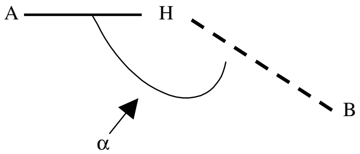


Figure 11.4 Schematic representation of a typical hydrogen bond where B is the proton-accepting center

Table 11.5 Room-temperature ^{14}N, ^{17}O and ^{13}C T_1 times in the individual proton acceptors and the H-bonded systems in solutions. The η values (NOE) are determined by ^{13}C and ^{13}C{^{1}H} NMR experiments. X_{HB} are molar fractions of H-bonded complexes found by IR spectra (reproduced with permission from A. Bagno *et al. Chemistry. A European Journal*. 2000; **6**: 2915

Acceptor/solvent	^{14}N T_1 (ms)	^{17}O T_1 (ms)	^{13}C T_1 (s)	^{13}C T_1(DD) (s)	η
Pyridine/CCl_4	1.59		18.6 (C-4)	30.8 (C-4)	1.2
+ Phenol; X_{HB} = 0.82	0.23		2.6 (C-4)	3.1 (C-4)	1.7
Pyridine/$CHCl_3$	1.05		12.8 (C-4)	17.0 (C-4)	1.5
+ Phenol; X_{HB} = 0.82	0.35		3.9 (C-4)	4.3 (C-4)	1.8
Acetonitrile/CCl_4	2.43		34.0 (CN)	450 (CN)	0.15
+ Phenol; X_{HB} = 0.79	0.82		18.4 (CN)	229 (CN)	0.16
Benzaldehyde/CCl_4		1.95	16.2 (CO)	21.2 (CO)	1.7
+ Phenol; X_{HB} = 0.76		1.58	9.8 (CO)	11.7 (CO)	1.7

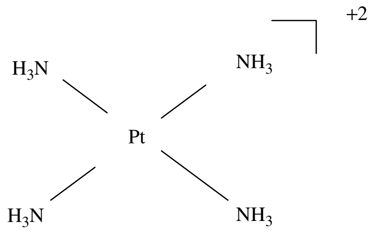
complex PhOH...NC_5H_5. Since the $1/T_1$(Q) rate is proportional to the square of the quadrupole constant (see Equation 4.23), the ^{14}N T_1 time expected for this complex, should be longer than that in free pyridine. The observed effect is opposite and hence molecular dynamics prevails over the QCC change. For the same reason, the total and dipolar ^{13}C T_1 times, measured for carbons C(4) in pyridine, decrease strongly in the presence of phenol (Table 11.5).

Experiments on ^{15}N–substituted mono- and binuclear Pt amine cations $[Pt(^{15}NH_3)_4]^{2+}$ and $[\{Pt(^{15}NH_3)_3\}_2NH_2(CH_2)_4NH_2]^{4+}$ (Figure 11.5) illustrate how ^{15}N T_1 times change at cation/anion interactions between the Pt complexes with nucleotide 5′-guanosine monophosphate (5′-GMP) [5]. The data in Table 11.6 show a consistent decrease of the ^{15}N T_1 times when the concentration of 5′-GMP increases. As can be seen, the binuclear Pt complex demonstrates the bigger T_1 effects. Finally, note that these interactions can serve as a model of the approach of Pt-amine species to DNA.

11.3 ^{23}Na Relaxation in Solutions of Complex Molecular Systems

In contrast to small organic or inorganic molecules, complex molecular systems (for example, biological or polymer compounds) often show *slow* and *fast* reorientational motions on the NMR frequency scale. According to a two-step relaxation model, such motions are responsible for appearance of slow (S) and fast (F) relaxing components in NMR decays, collected experimentally. Under these conditions, the transverse and longitudinal magnetizations can be expressed by equations:

$$M_X = M_X{}^0[a\exp(-t/T_{2F}) + b\exp(-t/T_{2S})]$$
$$(M_Z - M_Z{}^0) = -M_Z{}^0[c\exp(-t/T_{1S}) + d\exp(-t/T_{1F})] \qquad (11.7)$$



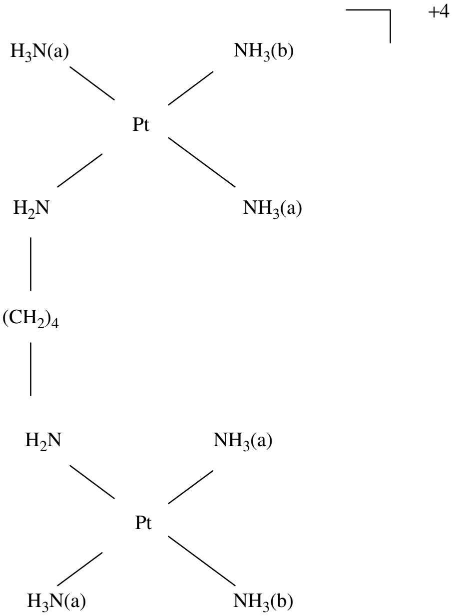


Figure 11.5 Structures of cationic ^{15}N–substituted mono- and binuclear Pt amine complexes, $[Pt(^{15}NH_3)_4]^{2+}$ and $[\{Pt(^{15}NH_3)_3\}_2NH_2(CH_2)_4NH_2]^{4+}$

Table 11.6 ^{15}N T_1 times (s), measured for platinum complexes in the presence of the mononucleotide 5′-GMP (guanosine-5′-monophosphate) in buffered aqueous solutions at 25°C

[Pt]/[5′-GMP]	$Pt\{(^{15}NH_3)_4]^{2+}$ T_1	$[\{Pt(^{15}NH_3)_3\}_2NH_2(CH_2)_4NH_2]^{4+}$ $T_1(N(a))$	$T_1(N(b))$
	41.3	18.4	14.9
4/1	41.3	17.4	11.9
2/1	37.6	15.3	11.6
1/1	34.0	13.5	10.6
1/2	28.5	10.0	8.1
1/4	22.3	8.0	6.6

where *a*, *b*, *c* and *d* are portions of the corresponding components and therefore $a + b = 1$ and $c + d = 1$. It is obvious that treatments of these NMR decays require procedures for separation of two superimposed exponentials (the so-called F and S separations) by a convenient mathematical method.

Relaxation of ^{23}Na nuclei in water solutions of DNA is a typical example of the two-step behavior and illustrates well the methodology of relaxation applications for this field [7]. Owing to interactions between anionic sites of DNA and sodium ions (or other cationic species), DNA molecules are stabilized in solution. Thus, the sodium ions exist in bound (B) and free (F) states. This statement is basic to the so-called two-site relaxation model. An exchange between the B and F states is very fast on the NMR time scale and for this reason, the relaxation rates, ^{23}Na R_{OBS}, measured experimentally, are averaged:

$$R_{\mathrm{OBS}} = P_{\mathrm{F}}R_{\mathrm{F}} + P_{\mathrm{B}}R_{\mathrm{F}} \qquad (11.8)$$

where *P* and *R* are the populations and the relaxation rates in the corresponding states, respectively. It is obvious that the R_{OBS} measurements at variations in DNA/^{23}Na ratios can eventually give the number of bound sodium ions.

In the framework of this two-step relaxation model, applied for DNA/^{23}Na systems, quadrupole interactions at ^{23}Na are rapidly averaged to a small (but nonzero) value due to fast motions and then the quadrupole coupling is effectively averaged out to zero by slow motions, for example, segmental motions within DNA molecules or radial translation diffusion of the bound sodium ions. Under these conditions, the slow and fast components of the ^{23}Na NMR relaxation, $R_{1\mathrm{S}}$, $R_{1\mathrm{F}}$, $R_{2\mathrm{S}}$ and $R_{2\mathrm{F}}$, can be expressed as:

$$\begin{aligned}
R_{1\mathrm{S}} &= (1/20)(e^2qQ/\hbar)^2\, J(2\omega_0)\\
R_{1\mathrm{F}} &= (1/20)(e^2qQ/\hbar)^2\, J(\omega_0)\\
R_{2\mathrm{S}} &= (1/40)(e^2qQ/\hbar)^2\, [J(\omega_0) + J(2\omega_0)]\\
R_{2\mathrm{F}} &= (1/40)(e^2qQ/\hbar)^2\, [J(0) + J(2\omega_0)] \qquad (11.9)
\end{aligned}$$

The spectral density functions *J* in Equations (11.9) have their usual meaning (see Section 8.3). Therefore, at relatively low magnetic fields, all the molecular motions can correspond to the extreme narrowing limit (i.e. $1 \gg \omega^2\tau_c^2$) and then the ^{23}Na relaxation is monoexponential and the R_{OBS} rates show only fast components. In this situation, a study of the association in ^{23}Na/DNA water solutions is strongly simplified. On the other hand, the low-field relaxation data provide no information about the dynamics of DNA molecules. In contrast, at high magnetic fields, the molecular motion correlation times τ_{C}, affecting the ^{23}Na relaxation, are not short compared with the inverse Larmor frequency. One can show that at $\omega_0\tau_{\mathrm{C}} > 1.5$, the slow and fast components of spin–spin relaxation rates, $1/T_{2\mathrm{F}}$ and $1/T_{2\mathrm{S}}$, differ sufficiently

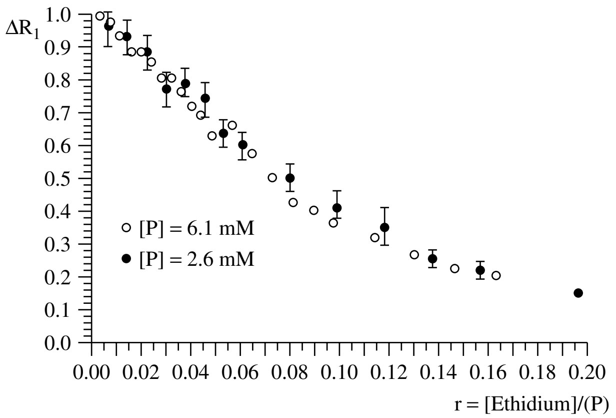


Figure 11.6 Decrease of the normalized enhancement of the ^{23}Na relaxation rate upon addition of ethilidium bromide in 2.6 and 6.2 m*M* NaDNA solutions. (Reproduced with permission from M. Case *et al*. *Biophysical Chemistry* 1996; **59**: 133. © John Wiley & Sons, Ltd.)

to be accurately separated, for example, by deconvolution of lineshapes observed in the ^{23}Na NMR spectra. Then the R_{2F} and R_{2S} values give R_{1S} and R_{1F}, respectively. Thus, the experiments at high magnetic fields are more informative. Methodologically, the studies of DNA/^{23}Na systems consist of titration of DNA with NaCl or NaDNA with multivalent competitors. Figure 11.6 illustrates an example of such a titration where the rate of the ^{23}Na spin–lattice relaxation in NaDNA molecules undergoes a ten-fold decrease at additions of ethidium bromide [8]. It is obvious that the observed effects directly connect with the appearance of free sodium ions which can be determined quantatively.

11.4 Character of Molecular Motions from ^{17}O and ^{2}H T_1 Relaxation in Solution

Quantitative characterization of molecular motions with the help of relaxation of quadrupolar nuclei is not a simple task, particularly when quadrupolar parameters at target nuclei are unknown or they can change with temperature. The simplest example is liquid water, forming H-bonds.

The motion correlation times of water molecules could be determined by ^{2}H and ^{17}O T_1 times via the standard equations. According to the data of Farrar *et al.* [9], the ^{2}H and ^{17}O T_1 times, measured in 99% deuterium-labeled water with the natural abundance of ^{17}O nuclei, ranged from 0.2 to 0.57 s (275–310 K) for deuterium and from 2.5 to 17.2 ms (275–355 K)

for oxygen. Nuclear quadrupole coupling constants at ^{17}O and ^2H in isolated water molecules are well known: $QCC_D = 308$ kHz ($\eta_D = 0.14$) and $QCC_O = 10.2$ MHz and ($\eta_O = 0.75$). However, owing to hydrogen bonding, the electronic structure of molecules and hence the quadrupole parameters at deuterium and oxygen change. Under these conditions, determination of the rotational correlation times from the ^2H, ^{17}O T_1 measurements requires accurate knowledge of the temperature-dependent QCC values. The B3LYP/6-31+G* calculations of oxygen and proton chemical shifts and also oxygen and deuterium quadrupole coupling constants in nine H-bonded water clusters, modeling the liquid water, have revealed the QCC/δ correlations:

$$QCC_D = -15.97\,\delta_H + 309.88 \qquad (11.10)$$
$$QCC_O = 0.0893\,\delta_O + 9.9573$$

The temperature-dependent ^{17}O and ^2H chemical shifts, obtained experimentally, can be combined with Equations (11.10) to give the QCC values as a function of temperature:

$$QCC_D = 0.134\,T + 206.4 \qquad (11.11)$$
$$QCC_O = 0.00405\,T + 7.74$$

As mentioned above, the ^2H and ^{17}O T_1 times have been measured between 275 and 350 K. According to Equations (11.11), in this temperature range, the oxygen and deuterium quadrupole coupling constants vary from 8.85 to 9.16 MHz and from 243 to 253 kHz, respectively. Then, these QCC values and the corresponding T_1 times give the τ_C values: $\tau_C(^2H_2O)$, ranging from 5.8 ps (275 K) to 0.86 ps (350 K), and $\tau_C(D_2\,^{17}O)$, changing from 4.4 ps (275 K) to 0.64 ps (350 K). As can be seen, the $\tau_C(^2H_2O)$ and $\tau_C(D_2\,^{17}O)$ times are not identical, and thus molecular motions in liquid water are anisotropic.

11.5 Two-dimensional T_1 and $T_{1\rho}$ NMR Experiments

Two-dimensional (2D) NMR, providing magnetization transfers and observation of chemical shift correlations, has great advantages in studies of complex molecular systems, such as polymers or biologically important molecules. Motion of these systems is an important aspect of their chemical behavior. It follows from Figure 4.2 that relatively slow molecular motions can be probed by T_1 and $T_{1\rho}$ measurements. In the case of complex systems, the T_1 or $T_{1\rho}$ pulse sections can be incorporated into the basic 2D NMR pulse sequences [10]. Under these conditions, volumes of cross-peaks, observed

in the chemical shift correlation NMR spectra, will depend on time delays τ varied in the T_1 or $T_{1\rho}$ sections. Then, fitting the volumes of these cross-peaks, for example, to monoexponential decays (i.e. $V(\tau) = V_{(\tau=0)} \exp(-\tau/T)$, where T is the relaxation time) gives the T_1 or $T_{1\rho}$ values [10]. Note that these experiments require application of a three-channel NMR probes.

Figure 11.7 shows the 2D NMR pulse sequences employed for T_1 or $T_{1\rho}$ measurements at the deuterium frequency in aqueous solutions of the $^{13}C/^{2}H$ double-labeled 2′-deoxyadenosine, 1A, and the corresponding thymidine derivative, 2T (Figure 11.8). Here pulse sections A and B serve for T_1 and $T_{1\rho}$ determinations. Since the compounds contain ^{13}CHD groups, the

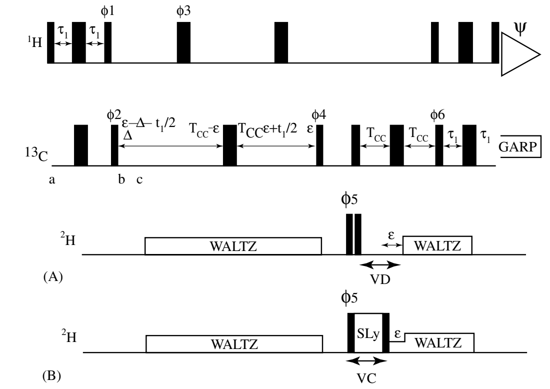


Figure 11.7 Pulse sequence applied for the measurements of T_1 (section A) and $T_{1\rho}$ (section B) relaxation times for ^{2}H nuclei using a TXO probe. Narrow and wide pulses correspond to 90° and 180°, respectively. The τ_1 time was 1.79 ms. The Δ time was set to 3.57 ms. The ε value was equal to 11.4 ms The T_{CC} delay has been inserted to eliminate $^{13}C{-}^{13}C$ coupling. (Reproduced with permission from T. V. Maltseva, A. Foldesi, J. Chattopadhyaya. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1999; **37**: 203. © John Wiley & Sons, Ltd.)

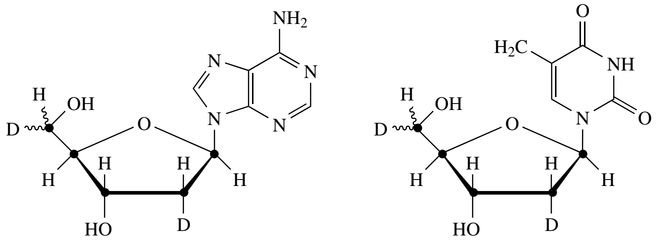


Figure 11.8 Selectively deuterated and ^{13}C enriched (solid black circles) 2′(R/S), 5′(R/S)-$^{2}H_2$-1′,2′,4′,5′-$^{13}C_5$-2′-deoxyadenosine (**1A**) and its thymidine derivative (**2T**). (Reproduced with permission from T. V. Maltseva, A. Foldesi, J. Chattopadhyaya, *Magnetic Resonance in Chemistry* 1999; **37**, 203. © John Wiley & Sons, Ltd.)

Table 11.7 Comparison of T_1 and $T_{1\rho}$ times for ^{2}H nuclei in ^{2}H(C-2′) groups of compounds 1A, 2T (Figure 11.8) and oligo-DNA in aqueous solutions at 11.7 T and 298 K

Compound	T_1 (s)	$T_{1\rho}$ (s)
1A	39.7 ± 0.6	39.7 ± 0.6
2T	57.2 ± 0.5	55.0 ± 0.9
Oligo-DNA		
^{3}A	6.34 ± 0.20	1.69 ± 0.14
^{4}T	6.72 ± 0.35	1.62 ± 0.09
^{7}A	7.39 ± 0.37	1.36 ± 0.07
^{8}T	9.22 ± 0.44	1.83 ± 0.099

NMR experiments have been performed with the ^{1}H$-^{13}$C$-^2$H$-^{13}$C$-^1$H polarization transfer at C-2′ centers (see the step between points a and b where $\tau_1 = 1/4J(^{13}C{-}^1H)$, $\Delta = 1/2J(^{13}C{-}^1H)$ and $\varepsilon = 1/4J(^{13}C{-}^2H)$. The compounds have been enriched with ^{13}C and therefore the ^{13}C$-^{13}$C splitting should be eliminated (see the T_{CC} delay). WALZ and GARP pulses have been applied for decoupling of ^{2}H and ^{13}C nuclei, respectively. Finally, the volumes of the cross-peaks have been fitted to monoexponential decays. The ^{2}H T_1 and $T_{1\rho}$ data, collected by these experiments, are listed in Table 11.7. As can be seen, compounds 1A and 2T show very similar T_1 and $T_{1\rho}$ times. This result is expected because both molecules are not big, and undergo fast molecular motions on the frequency scale of ^{2}H NMR. The situation changes when compounds 1A and 2T are incorporated into the oligo-DNA: 5′d(^{1}C^{2}G^{3}A^{4}T^{5}T^{6}A^{7}A^{8}T^{9}C^{10}G)$_2$$^{3'}$ (3). As seen, the ^{2}H $T_{1\rho}$ times in the nucleotide residues of the oligo-DNA are much shorter than ^{2}H T_1. This effect reveals the presence of slow motions in the big molecules. Add that the $T_1/T_{1\rho}$ ratios in all the nucleotide residues are different. Thus, the dynamic behavior of A and T residues differs significantly at the level of fast and slow molecular motions.

11.6 Chemical Exchange in Complex Molecular Systems from ^{15}N Relaxation in Solution

We have already noted that slow chemical exchanges lead to broadened NMR signals and the linewidths do not depend on the magnetic field strength. In contrast, the broadenings become field-dependent at fast exchanges, resulting in averaged signals. If molecules have relatively small molecular weights, and populations of the exchanging states are comparable, then the presence of chemical exchange can be easily established by appropriate methods (see

Chapter 3). In the case of systems of high molecular weights (polymers, biomolecules etc.), this task is not simple. In fact, owing to the presence of backbone and side-chain motions, multiple conformation states or numerous distinct magnetic environments, such systems give very complicated NMR spectra. All these circumstances require other approaches to identification of the exchanges.

Dynamics of protein molecules in solutions covers a large region of characteristic times lying between 10^{-12} and 10^4 s. Fast molecular motions with the correlation times from 10^{-12} to 10^{-9} s are in focus of T_1, T_2 and NOE measurements. Slow motions with τ_C values of 10^{-6}–10^{-3} s can be studied by $T_{1\rho}$ experiments. Rates of chemical exchanges in proteins are comparable with frequencies of molecular motions and their correlation times are between microseconds and milliseconds. Since the chemical exchanges are critical for protein biological function, it is important to reveal molecular sites, involved into the exchanges. In spite of the fact that protein molecules can be enriched with ^{15}N or ^{13}C, helping the detection of NMR spectra, resonance lines of exchanging molecular sites are strongly broadened and their intensities are weakened.

Usually, the contribution of a chemical exchange R_{EX} to the transverse relaxation rate $R_2(^{15}\text{N})$, is:

$$R_{EX} = R_2 - R_2^{\,0} \tag{11.12}$$

where $R_2^{\,0}$ is the natural transverse relaxation rate, governed by dipole–dipole and/or chemical shift anisotropy interactions. In the case of protein molecules, populations of exchanging states are different and therefore, even at a slow chemical exchange, only one resonance (corresponding to a major population) can be detected. Under these conditions, it is important to establish whether the R_2 is greater than the $R_2^{\,0}$ expected for relaxation mechanisms other than chemical exchange [11].

Details of pulse sequences, applied for studies of chemical exchanges in solutions of proteins, can be found in the literature [11]. With these pulse sequences the relaxation rates R_2 (rather than lineshapes) are measured via line intensities in NMR decays where evolutions by chemical shift and scalar coupling are suppressed. The latter is reached by incorporation of the Hahn-spin-echo, Carr–Purcell–Meiboom–Gill and spin-locking ($R_{1\rho}$) pulse sections. However, it must be emphasized that the train of 180° pulses, operating in CPMG experiments (see Equation 2.12), partially reduces the chemical exchange contributions. Therefore, measurements of R_2 values, as phenomenological relaxation rates, by the Hahn-echo sequence:

$$90^\circ x' - \tau - 180^\circ y' - \tau \text{ (echo detection)} - \tag{11.13}$$

are preferable. The R_{EX} rates are calculated via Equation (11.12), when the $R_2^{\,0}$ and R_2 values are determined. In turn, the $R_2^{\,0}$ values can be obtained by experiments with full suppression of exchange effects. If, for some reason,

an exchange is much slower than 1 ms, application of the CPMG pulses with delay times τ of 1 ms completely suppresses exchange effects. Alternatively, the $R_2{}^0$ values can be obtained on the basis of magnitudes $(R_2 - R_1/2)$, measured by the variable-field experiments. Here R_1 is the longitudinal relaxation rate and the R_2 rate is determined with help of the CPMG pulses [12]. This approach, however, requires application of three or more static magnetic fields. Finally, when exchange processes operate on the microsecond time scale, the $R_2{}^0$ rates can be obtained as $1/T_{1\rho}$ values, measured by spin-locking experiments.

It follows from the above considerations that the choice of pulse sequences applied for $R_2{}^0$ measurements depends on the rates of exchange. In the absence of such information, $R_2{}^0$ values can be obtained via cross-correlations between the ^{15}N CSA and $^{15}N{-}^1H$ dipole–dipole relaxation mechanisms. Phenomenologically, these cross-correlations are observed as different transverse relaxation rates measured for two lines in the $^{15}N{-}H$ doublets. The 2D NMR pulse sequence, applied in these experiments, includes the Hahn-echo pulse section, leading to determination of the transverse cross-correlation rate, σ_2 (DD,CSA) [11]. Technically the pulse sequence operates twice for each Hahn-echo time. The first experiment selects for in-phase coherence with signal intensity I_1. The second experiments selects for anti-phase coherence with signal intensity I_2. Then, the σ_2 (DD,CSA) value is calculated via the equation:

$$\sigma_2(\text{DD,CSA}) = -(1/\tau_{\text{HE}})\tanh^{-1}[I_1(\tau_{\text{HE}})/I_2(\tau_{\text{HE}})] \qquad (11.14)$$

where τ_{HE} is the Hahn-echo time equal to $n/J(^{15}N{-}^1H)$ and n is a positive integer.

11.7 R_1/R_2 Method

In spite of the essentially different origin of the spin–spin and spin–lattice relaxation mechanisms, fast molecular motions ($\omega^2\tau_C{}^2 \ll 1$) equalize T_1 and T_2 times. However, the equality $T_1 = T_2$, is violated at slower molecular motions with τ_C values ranging typically between nanoseconds and milliseconds. Under these conditions, the relaxation rates R_1 and R_2, measured at different temperatures, can be computed to give all the unknown parameters in the relaxation equations [13]. For example, relaxation rates of quadrupolar nuclei are:

$$R_1(Q) = 1/T_1\,(Q) = (3/100)\pi^2(2I+3)[I^2(2I-1)]^{-1}(e^2q_{zz}Q/h)^2(1+\eta^2/3) \times [2\tau_c/(1+\omega_Q{}^2\tau_c{}^2) + 8\tau_c/(1+4\omega_Q{}^2\tau_c{}^2)] \qquad (11.15)$$

and:

$$R_2(Q) = 1/T_2(Q) = (3/200)\pi^2(2I+3)[I^2(2I-1)]^{-1}(e^2q_{zz}Q/h)^2(1+\eta^2/3) \times [6\tau_c + 10\tau_c/(1+\omega_Q{}^2\tau_c{}^2) + 4\tau_c/(1+4\omega_Q{}^2\tau_c{}^2)] \qquad (11.16)$$

It is obvious that, at $\omega\tau_C > 1$, T_2 is shorter than T_1. Then, a combination of Equations (11.15) and (11.16) leads to the expression:

$$R_1(Q)/2R_2(Q) = [1/(1 + \omega_Q{}^2\tau_c{}^2) + 4/(1 + 4\omega_Q{}^2\tau_c{}^2)] \\ /[3 + 5/(1 + \omega_Q{}^2\tau_c{}^2) + 2/(1 + 4\omega_Q{}^2\tau_c{}^2)] \quad (11.17)$$

In turn, the expression can be rewritten:

$$\omega_Q{}^4\tau_c{}^4 + [3.0833 - 0.6667(2R_2(Q)/R_1(Q))]\omega_Q{}^2\tau_c{}^2 \\ - 0.4167(2R_2(Q)/R_1(Q)) + 0.8333 = 0 \quad (11.18)$$

enabling calculation of the correlation time. Also, at $R_2 > R_1$, the solution of Equation (11.18) is a single positive τ_C value. Then, assuming $\eta = 0$, this value can be used for calculations of the $e^2q_{zz}Q/h$ constants via Equation (11.15). It should be noted that the condition $\omega\tau_C > 1$ can be realized, for example, in viscous media.

The R_1/R_2 approach has been used to analyze ^{27}Al relaxation in a molten salt formed by LiCl and ethyl aluminum dichloride in a 1:1 ratio. Figure 11.9

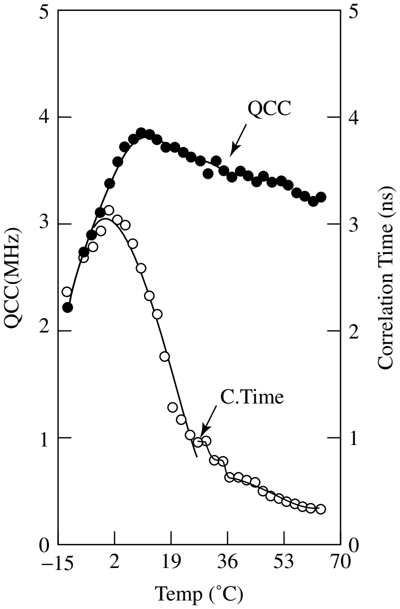


Figure 11.9 ^{27}Al nuclear quadrupole coupling constants (QCC, full circles) in MHz and effective molecular motion correlation times (open circles) for 1:2 LiCl – $EtAlCl_2$ versus temperature (°C). (Reproduced with permission from W. R. Carper. *Concepts in Magnetic Resonance* 1999; **11**: 51. © John Wiley & Sons, Ltd.)

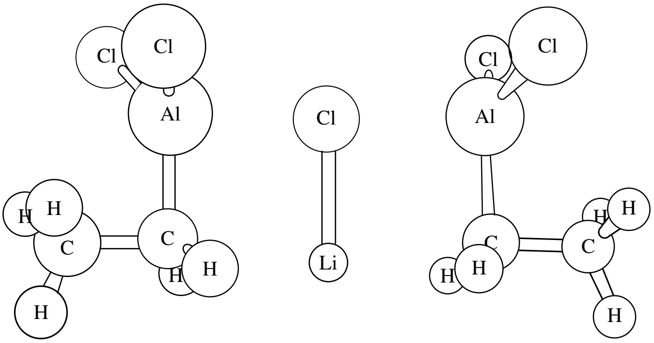


Figure 11.10 The MOPAC (PM3)-optimized structure of the complex, formed at an addition of LiCl to $EtAlCl_2$. (Reproduced with permission from W. R. Carper, *Concept in Magnetic Resonance* 1999; **11**, 51. © John Wiley & Sons, Ltd.)

shows the computed aluminum quadrupole coupling constants in the temperature region between −12° and 65°C. As can be seen, on cooling (from 65° to 10°C), the $e^2q_{zz}Q/h$ value slightly increases. Then, decreasing the temperature from 10° to −12°C leads to the opposite effect. The data allow one to conclude that the insertion of LiCl into an $EtAlCl_2$ dimer (Figure 11.10) alters the C_{2h} symmetry of the dimer, producing a species of a higher symmetry.

By analogy, these considerations, applied for proton–proton dipole–dipole interactions, lead to the relationship:

$$R_1/R_2 = [2/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 8/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2)]/[3+5/(1+\omega_H{}^2\tau_c{}^2) + 2/(1+4\omega_H{}^2\tau_c{}^2)] \quad (11.19)$$

Again, this equation can be solved iteratively to obtain the τ_c value. The latter eventually provides calculations of H–H distances. Similar expressions can be deduced for heteronuclear dipole–dipole interactions [13].

11.8 Cross-correlation Relaxation Rates and Structures of Complex Molecular Systems in Solution

In section 11. 6 we have shown how cross-correlation relaxation rates can be used to establish and investigate the chemical exchanges in complex molecular systems. Here we are concerned with the structural aspects of cross-relaxation measurements. Knowledge of backbone dihedral angles ϕ in protein molecules allows one to deduce their secondary structure in solution. In turn, the dihedral angles are related to angles θ, characterizing mutual orientations of two successive C–H bond vectors (see Figure 11.11).

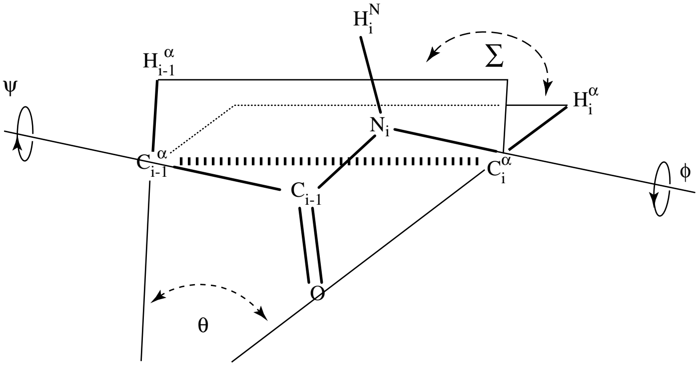


Figure 11.11 A fragment of the backbone of a protein. The θ angle is subtended between two bond vectors $^{13}C^{\alpha}$(i-1)–H^{α}(i-1) and $^{13}C^{\alpha}$(i)–H^{α}(i) in successive amino acids. The Σ angle is the dihedral angle between the planes defined by the atoms H^{α}(i-1), $^{13}C^{\alpha}$(i-1), $^{13}C^{\alpha}$(i) and $^{13}C^{\alpha}$(i-1), $^{13}C^{\alpha}$(i), H^{α}(i). (Reproduced with permission from E. Chiarparin, P. Pelupessy, R. Ghose, G. Bodenhausen. *Journal of the American Chemical Society* 2000; **122**: 1758. © 2000 American Chemical Society)

When proteins are labeled with ^{15}N and ^{13}C isotopes, the θ angles dictate the cross-correlation relaxation rates, $R_1(\theta)$, originating from interference between carbon–proton dipolar couplings in two neighboring C–H bonds according to:

$$1/T_1(\theta) = R_1(\theta) = (\mu_0\hbar/4\pi)^2 r(\text{H}-\text{C})^{-6}\gamma_H{}^2\gamma_C{}^2(2/5) \times S^2\tau_C(1/2)(3\cos^2\theta - 1) \quad (11.20)$$

where S^2 is the Lipari–Szabo order parameter and r(H–C) can be taken as 1.12 Å [14].

Details of 2D NMR pulse sequences, serving for $R_1(\theta)$ determinations, can be found in the literature [14]. Here, it is be noted that they include magnetization transfers from the amid protons H(N) to ^{15}N and then to $^{13}C(\alpha)$ nuclei in the same and the previous residue. Then, the $R_1(\theta)$ rate can be obtained via the equation:

$$I(2)/I(1) = [\exp(R_1(\theta)T) - \exp(-R_1(\theta)T)]/[\exp(R_1(\theta)T) + \exp(-R_1(\theta)T)] = \tanh(R_1(\theta)T) \quad (11.21)$$

where $I(1)$ and $I(2)$ are the signal intensities measured by two independent 2D NMR experiments, and T is the relaxation delay. In these experiments, the evolution under scalar couplings during the relaxation time period is different. In experiment (1), all scalar couplings are refocused. In experiment (2), two J(C–H) couplings are active. According to Chiarparin *et al.* [14], the relaxation delays T should be either very short (~6 ms) or a multiple

of the $1/J(C\alpha\text{-}C\beta)$ values (~25 ms) in order to avoid losses because of evolution by the $^{13}C-^{13}C$ coupling. The measurements and an analysis of the $R_1(\theta)$ values in each pair of the C−H vectors result in calculations the dihedral angles. Finally, by analogy, the dihedral angles can be obtained by studies of cross-correlations between the $^{15}N-H$ and $^{13}C-H$ dipole−dipole interactions.

11.9 Variable-field Relaxation Experiments

In contrast to small molecules, systems of high molecular weight can violate the condition of fast molecular tumbling, $\omega^2\tau_C^2 \ll 1$, even at high temperature. For this reason, nuclear relaxation is field dependent and therefore the variable-field relaxation measurements become a useful tool for studies of molecular dynamics in solution. Figure 11.12 shows the variable-field relaxation rates R_1, calculated by Redfield for two favorite nuclei in biopolymers, ^{15}N and ^{31}P, according to the dipolar and CSA mechanisms [15]. The ^{15}N R_1 curves (Figure 11.12a) were obtained for a typical amide fragment of a theoretically rigid protein with a slowly exchanging proton and a rotational correlation time of 5 ns. The ^{31}P R_1 curves (Figure 11.12b) reflect the relaxation behavior of a phosphate group in a small DNA duplex with rotational correlation time of 4.2 ns. The correlation time of an internal fast

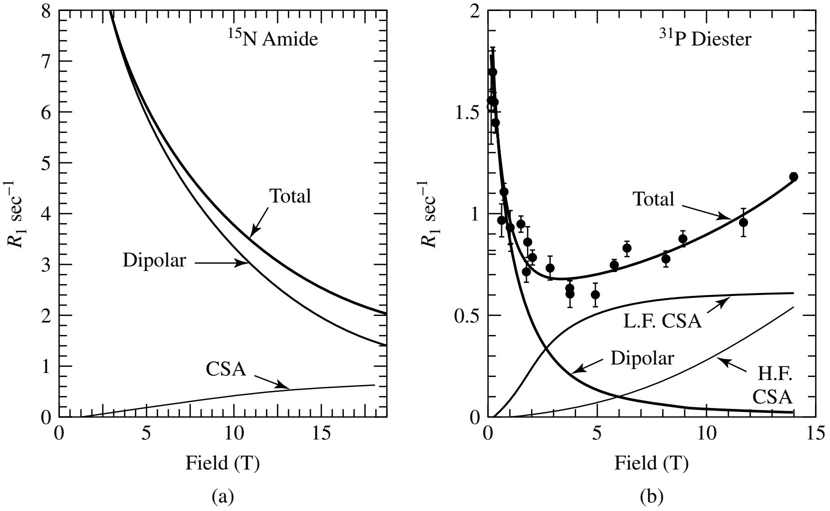


Figure 11.12 Field dependence of NMR relaxation rates expected for macromolecules: (a) ^{15}N relaxation rate for a typical peptide amide in a protein; (b) ^{31}P relaxation rates for a phosphodiester group in small DNA duplex. (Reproduced with permission from A. G. Redfield. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 753. © John Wiley & Sons, Ltd.)

motion in the duplex was taken as 200 ps. The CSA contributions have been calculated in terms of the $\Delta\sigma(^{15}N)$ and $\Delta\sigma(^{31}P)$ values equal to 160 ppm. The curve H.F.CSA corresponds to the ^{31}P CSA relaxation rate for a fast internal motion of the phosphate group and the curve L.F.CSA is the ^{31}P CSA contribution from the remaining CSA after averaging over this motion due to overall molecular tumbling. According to the calculations, the two nuclei show different variable-field phenomena and thus they can potentially provide important information about molecular mobility. For example, the influence of fast internal motions on ^{31}P relaxation rate is particularly strong at high fields. It is obvious that such effects could be studied with the use of several NMR spectrometers working at different NMR frequencies. However, a detailed analysis of the spectrum of motions is impossible in the absence of measurements at low magnetic fields. This statement is well illustrated by experimental measurements carried out for the low-field signal in the ^{31}P NMR spectra of an aqueous solution of the DNA octamer duplex $(dGpGpApApTpTpCpC)_2$ (see the points in Figure 11.12b). As can be seen, these points are well fitted to the motional model of a phosphate group suggested above. Finally, note that technically the measurements can be made with field-cycling NMR spectrometers containing switched coil magnets or an apparatus providing a pneumatic shift of a sample from the center of a standard magnet to any position, under computer control [15].

Besides information about the character of molecular motions, the variable-field experiments can be used in studies of chemical exchange. As has been mentioned, the $T_{1\rho}$ times are sensitive to exchange processes occurring in solutions of proteins on the time scale between μs and ms. Note that rotating-frame experiments lock magnetization of a sample along the direction of the effective radiofrequency field operating at frequency ω_E. Under these conditions $R_{1\rho}$ values depend on the amplitude of the applied field. Then, measuring the $R_{1\rho}$ as a function of ω_E (so-called relaxation dispersion), leads to determinations of the kinetic parameters of exchange. In fact, the contribution R_{EX} to the total relaxation rate (see Equation 11–12), caused by the presence of a two-site exchange, is:

$$R_{EX} = k_{EX}P_AP_B\,\delta_{AB}^2/(k_{EX}^2 + \omega_E^2) \qquad (11.22)$$

where k_{EX} is the exchange constant, P_A and P_B are populations of the two states and δ_{AB} is the chemical shift difference. Note that the variable-frequency $R_{1\rho}$ experiments can be made on ^{13}C or ^{15}N nuclei of protein molecules, with variation in the ω_E between 150 and 1000 Hz and suppression of ^1H coupling and cross-relaxation processes [16].

Finally Figure 11.13 shows an example of proton variable-frequency experiments. Here the frequency-dependent ^1H R_1 relaxation rates are measured for the protons of water and DMSO in a serum albumin protein solution [17]. The relaxation dispersion profiles reflect the situation when few solvent molecules are binding to protein molecules and this effect is observed by

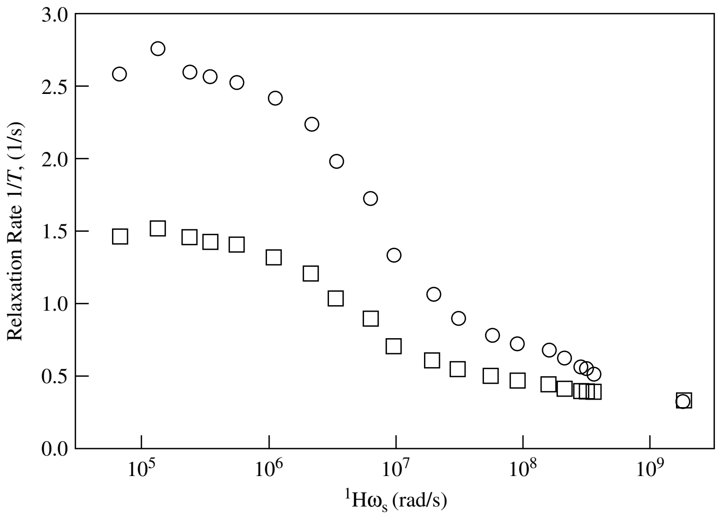


Figure 11.13 Nuclear magnetic relaxation dispersion profiles for water protons and protons of DMSO recorded simultaneously in an 11.7% solution of bovine serum albumin, containing 11.7% DMSO and 8.5% H_2O in D_2O at room temperature. The upper curve corresponds to the water protons; the lower curve corresponds to the CH_3 protons. (Reproduced with permission from S. Wagner *et al. Journal of Magnetic Resonance* 1999; **140**: 172.)

relaxation of protons in bulk water (or DMSO) due to fast exchanges between the free and bonded states. Methods of treatment of the relaxation dispersion data, providing determinations of the number of water molecules binding to proteins can be found in the literature [18].

Bibliography

1. S. M. Socol, D. V. Meek. *Inorgica Chimica Acta* 1985; **101**: L45.
2. A. Bodor, I. Banyai, J. Kowalewski, J. Glaser. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2002; **40**: 716; S. Molchanov, A. Gryff-Keller. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 788.
3. C. Sizun, P. Kempgens, J. Raya, K. Elbayed, P. Granger, J. Rose. *Journal of Organometallic Chemistry* 2000; **604**: 27.
4. W. R. Carper, J. L. Pflug, J. S. Wilkes. *Inorgica Chimica Acta* 1992; **193**: 201.
5. A. Bagno, S. Gerard, J. Kevelam, E. Menna, G. Scorrano. *Chemistry. A European Journal* 2000; **6**: 2915.
6. Y. Qu, N. Farrel. *Inorgica Chimica Acta* 1996; **245**: 265.

7. F. C. Marincola, M. Casu, G. Saba, A. Lai. *Chem Phys Chem. A European Journal of Chemical Physics, and Physical Chemistry* 2001; **2**: 569.
8. M. Casu, G. Saba, A. Lai, M. Luhmer, A. K. Mesmaeker, C. Moucheron, J. Reisse. *Biophysical Chemistry* 1996; **59**: 133.
9. J. Ropp, C. Lawrence, T. C. Farrar, J. L. Skinner. *Journal of the American Chemical Society* 2001; **123**: 8047.
10. T. V. Maltseva, A. Foldesi, J. Chattopadhyaya. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1999; **37**: 203.
11. C. Wang, A. G. Palmer. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 866.
12. I. Q. H. Phan, J. Boyd, I. D. Cambell. *Biomolecular NMR* 1996; **8**: 369.
13. W. R. Carper, *Concepts in Magnetic Resonance*, 1999; **11**: 51.
14. E. Chiarparin, P. Pelupessy, R. Ghose, G. Bodenhausen. *Journal of the American Chemical Society* 2000; **122**: 1758.
15. A. G. Redfield. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 753.
16. F. Massi, E. Johnson, C. Wang, M. Rance, A. G. Palmer III. *Journal of the American Chemical Society* 2004; **126**: 2247.
17. S. Wagner, T. R. J. Dinesen, T. Rayner, R. G. Bryant. *Journal of Magnetic Resonance* 1999; **140**: 172.
18. A. Van-Quynh, S. Willson, R. G. Bryant. *Biophysical Journal*, 2003; **84**: 558.

12 Paramagnetic NMR Relaxation

12.1 Theoretical Basis of Paramagnetic Relaxation Enhancement 179
12.2 Paramagnetic Relaxation Rate Enhancements in the Presence of Chemical Exchange 185
12.3 Structural Applications of Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement 187
12.4 Kinetics of Ligand Exchange via Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement 191
12.5 Longitudinal Electron Relaxation Time at Paramagnetic Centers from Variable-high-field NMR Experiments 193
Bibliography 195

Organic and inorganic species, containing paramagnetic metal ions, are widely used in NMR as shift reagents. Owing to action of unpaired electrons, the chemical shift differences of nuclei increase and, for this reason, the complicated NMR spectra are simplified. These species play an important role in determinations of molecular sites interacting with metal centers or investigations of different covalent and noncovalent intermolecular interactions. Qualitative and quantitative studies of exchange processes are the third field for applications of paramagnetic complexes. Such investigations are carried out over a wide range of compounds, from small organic molecules to metalloproteins. In addition, paramagnetic ions are cofactors for a number of biologically important processes and therefore structures of paramagnetic complexes are of great interest. Finally, systems, containing paramagnetic metal ions, are an important class of contrast agents for magnetic resonance imaging, currently applied for clinical diagnosis.

12.1 Theoretical Basis of Paramagnetic Relaxation Enhancement

The rate of nuclear relaxation increases in the presence of a dissolved paramagnetic ion and this effect is named the NMR paramagnetic relaxation

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

enhancement. The physical origin of the phenomenon consists of interaction between magnetic moments of an electron and a nucleus:

$$\mu_S = -g_e \, \beta_e \, S \tag{12.1}$$

$$\mu_I = \gamma \hbar I \tag{12.2}$$

where g_e is the electron g−factor (2.00232) and β_e is the Bohr magneton ($9.2741 \times 10^{-24} \, J T^{-1}$). In the presence of the external magnetic field, both magnetic moments precess around its direction and thermal fluctuations in the dipole−dipole interactions cause nuclear relaxation. Such a situation occurs, for example, in organic Cu(II) complexes where an unpaired electron is located in the Cu atom ($S = 1/2, I = 3/2$) and target nuclei belong to a metal-bound ligand.

Theoretically, for the paramagnetic Cu(II) complexes, rates of the nuclear relaxation, $R_{1,2}(I)$, are expressed by:

$$\begin{aligned} 1/T_1(I) &= R_1(I) = R_1(I)^{DIP} + R_1(I)^{CON} + R_1(I)^{CURIE} \\ 1/T_2(I) &= R_2(I) = R_2(I)^{DIP} + R_2(I)^{CON} + R_2(I)^{CURIE} \end{aligned} \tag{12.3}$$

where R^{DIP}, R^{CON} and R^{CURIE} are the dipolar, contact and Curie contributions, respectively [1]. The dipolar contribution is given by the Solomon equations:

$$\begin{aligned} R_1(I)^{DIP} &= (2/15)\,(\mu_0/4\pi)^2\,\gamma_I^{\,2}\,g_e^{\,2}\,\beta_e^{\,2}\,S(S+1)\,r(I{-}S)^{-6} \\ &\quad \times [3\tau_C/(1+\omega_I^{\,2}\tau_C^{\,2}) + 7\tau_C/(1+\omega_E^{\,2}\tau_C^{\,2})] \\ R_2(I)^{DIP} &= (1/15)\,(\mu_0/4\pi)^2\,\gamma_I^{\,2}\,g_e^{\,2}\,\beta_e^{\,2}\,S(S+1)\,r(I{-}S)^{-6} \\ &\quad \times [4\tau_C + (3\tau_C/(1+\omega_I^{\,2}\tau_C^{\,2}) + 13\tau_C/(1+\omega_E^{\,2}\tau_C^{\,2})] \end{aligned} \tag{12.4}$$

where S is the electron spin, ω_I and ω_E are the nuclear and electron Larmor frequencies, $r(I{-}S)$ is the electron-nucleus distance and τ_C is the correlation time. The correlation time can be defined as $1/\tau_C = 1/\tau_R + 1/\tau_E$, where τ_E is the electron spin relaxation time and τ_R is the molecular rotational correlation time. It is obvious that at $\tau_R \gg \tau_E$, the τ_C is controlled by the τ_E and vice versa, the τ_C is governed by the τ_R at $\tau_E \gg \tau_R$. Table 12.1 lists the electron relaxation times for some paramagnetic metal ions [2] where τ_{1E} times cover the range from 10^{-7} to 10^{-13} s. Note that the molecular rotational correlation times, being a function of the size of molecules, are between 10^{-11} and 10^{-6} s.

The contact contributions, arising from delocalization of the unpaired spin density in a metal-bound ligand, are given by the expressions:

$$\begin{aligned} R_1(I)^{CON} &= (2/3)\,S(S+1)\,(A/\hbar)^2\,(\tau_{E2}/(1+\omega_E^{\,2}\tau_{E2}^{\,2}) \\ R_2(I)^{CON} &= (1/3)\,S(S+1)\,(A/\hbar)^2\,(\tau_{E1} + (\tau_{E2}/(1+\omega_E^{\,2}\tau_{E2}^{\,2})) \end{aligned} \tag{12.5}$$

where A is the hyperfine coupling constant, characterizing the scalar electron−nucleus interactions, and τ_{E1} and τ_{E2} are the longitudinal and transverse

Table 12.1 Electron relaxation times for different paramagnetic metal ions, τ_E, and linewidths $\Delta\nu$ expected for stable paramagnetic complexes

Ion	Electronic configuration	S	τ_E (s)	$\Delta\nu$ (Hz)
Ti^{3+}	d^1	1/2	10^{-10}–10^{-11}	20–200
VO^{2+}	d^1	1/2	10^{-8}	10 000
V^{3+}	d^2	1	10^{-11}	50
Mn^{3+}	d^4	2	10^{-10}–10^{-11}	150–1500
Ni^{2+}	d^8 5–6 coord	1	10^{-10}	500
	d^8 4 coord	1	10^{-12}	5
Cu^{2+}	d^9	1/2	10^{-8}–10^{-9}	1000–5000
Gd^{3+}	f^7	7/2	10^{-8}–10^{-9}	20 000–200 000

electron spin relaxation times, respectively. Emphasize that by the definition, reorientational molecular motions do not affect the contact terms. Finally at $S = 1/2$, the Curie contribution is:

$$R_1(I)^{\mathrm{CURIE}} = (1/40)\ (\mu_0/4\pi)^2\ (\omega_I{}^2\ g_e{}^4\beta_e{}^4/k^2T^2)\ r(I\text{–}S)^{-6} \times (3\tau_R/(1+\omega_I{}^2\tau_R{}^2)$$

$$R_2(I)^{\mathrm{CURIE}} = (1/80)\ (\mu_0/4\pi)^2\ [\omega_I{}^2\ g_e{}^4\ \beta_e{}^4/k^2T^2)\ r(I\text{–}S)^{-6} \times (4\tau_R + 3\tau_R/(1+\omega_I{}^2\tau_R{}^2)] \qquad (12.6)$$

where k is the Boltmann constant and T is the absolute temperature.

As it follows from the theory, structural interpretations of paramagnetic relaxation rates require previous separations of three contributions $R_1(I)^{\mathrm{DIP}}$, $R_1(I)^{\mathrm{CURIE}}$ and $R_1(I)^{\mathrm{CON}}$ because only two of them contain the $r(I\text{–}S)$ parameter. Comparison of Equations (12.4) and (12.6) shows that the Curie contribution to the $R_1(I)$ relaxation rate can be significant at $\tau_C = \tau_E$ and $\tau_E \ll \tau_R$. If the τ_C time (Equation 12.4) is controlled by τ_R, then the Curie contribution is negligibly small. Actually, it is easy to show that under these conditions $R_1(I)^{\mathrm{DIP}}/R_1(I)^{\mathrm{CURIE}} = \sim 1000$. In practice this situation occurs in the case of small and medium-size ligands ($\tau_R = 10^{-11}$–10^{-10} s) coordinated with the Cu^{2+} or VO^{2+} ions, the τ_E values of which are of the order of 10^{-8}–10^{-9} s (see Table 12.1). On the other hand, such a favorable τ_R/τ_E ratio can result in a 'negative spectroscopic effect.' In fact, if the rotational mechanism dominates the correlation time τ_C, i.e. $\tau_C = \tau_R$, and the latter is quite long, then NMR lines of target nuclei broaden considerably. For example, compare in Table 12.1 the broadening effects, which can be caused by the coordination with Ti^{3+} and VO^{2+} ions.

The contact contribution in Equation (12.3) can be evaluated experimentally by comparison of the $R_1(I)$ and $R_2(I)$ times measured in the intermediate motional region, i.e. at $\omega_E\tau_C > 1 > \omega_I\tau_C$. If the contact mechanism actually

dominates, then the $R_2(I)$ rate is much higher than $R_1(I)$. In the slow- or fast-motion regimes, the $R_1(I)$ and $R_2(I)$ times are not informative in this context. In such cases, the upper limit of the contact contribution is usually estimated via Equation (12.5) for the known τ_E and A values. Then the obtained magnitude can be compared with the $R_1(I)$ rate, measured experimentally.

Solomon's theory adequately describes nuclear relaxation occurring in organic radicals where electrons, centered on paramagnetic metal ions, have spins of 1/2 (such as Cu(II)). The main principle of this theory consists of a Zeeman quantization of both the nuclear and electron spin motions in the presence of the external magnetic field B_0:

$$H_I = H_{\text{Zeem}} = -\mu_I B_0$$
$$H_S = H_{\text{Zeem}} = -\mu_S B_0 \tag{12.7}$$

In other words, the spin vector S, like the nuclear vector I, undergoes a Larmor precession around the B_0 axis. However the assumption is physically inappropriate for electron spins $S \geqslant 1$ [3] taking place in many transition metal ions in their regular oxidation states (see, for example, ions Ni^{2+}, Mn^{3+} or Gd^{3+} in Table 12.1). Owing to orbital contributions, electrons with $S \geqslant 1$ are subject to the zero-field splitting interactions H_{ZFS}. When the zero-field splitting is comparable to or larger than the Zeeman splitting, the electron spin motion becomes complicated and quantized along the molecule-fixed coordinate axis, but not along the external magnetic field B_0. The latter has a great influence on nuclear relaxation. As a result, the zero-field splitting interactions and the Zeeman interactions are summarized:

$$H_S = H_{\text{Zeem}} + H_{\text{ZFS}} \tag{12.8}$$

Theoretically, in the zero-field splitting limit, i.e. at $H_{\text{Zeem}} \ll H_{\text{ZFS}}$, nuclear paramagnetic relaxation differs strongly from that in the Zeeman limit. For example, in the case of electrons with spins $S = 1$ and a cylindrical symmetry of the zero-field splitting tensor, the paramagnetic relaxation enhancement is a sum of longitudinal (R_{1Z}) and transverse ($R_{1\perp}$) contributions, i.e. $R_1 = R_{1Z} + R_{1\perp}$, where:

$$R_{1Z} = (8/3)\ (\mu_0/4\pi)^2\ g_e{}^2\beta_e{}^2\ \Phi(\theta)\ r(I{-}S)^{-6}\ J(\omega_I) \tag{12.9}$$
$$\Phi_Z(\theta) = (1/3)(1 + P_2\cos(\theta))$$
$$R_{1\perp} = (4/3)(\mu_0/4\pi)^2 g_e{}^2\beta_e{}^2\Phi(\theta) r(I{-}S)^{-6} J(\omega_D)$$
$$\Phi_\perp(\theta) = (1/6)(2 - P_2\cos\theta)$$

The θ in Equations (12.9) is the polar angle, formed by the interspin $I{-}S$ vector and the principal axis of the zero-field splitting tensor (for the meaning of the

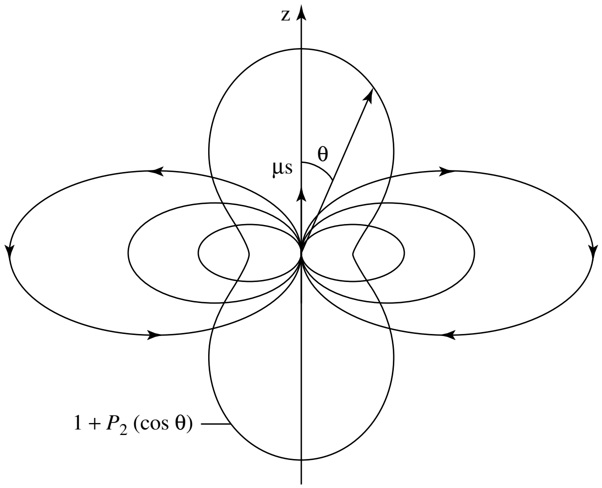


Figure 12.1 Angular function, $\Phi_Z(\theta) = (1/3)\ (1 + P_2 \cos(\theta))$, describing the angular variation of the square of the dipolar field of the dipole moment μ_S located at the origin and oriented along the Z-axis. (Reproduced from R. Sharp, L. Lohr, J. Miller. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2001; **38**: 115, with permission from Elsevier)

$\Phi(\theta)$ function see Figure 12.1). Equations (12.9) emphasize the main feature of relaxation in the zero-field splitting limit. Actually, the relaxation rate in the Zeemans' limit depends on I–S distances, but not on the I–S vector orientation.

Since NMR relaxation is a function of the magnetic field strength, relaxation data can be presented as a field dispersion profile or, in other words, as a plot of R_1 versus the Zeeman field strength (or Larmor frequency) at a constant temperature. It has been mentioned already that in such experiments, NMR relaxation measurements are conducted over a wide range of static field strengths B_0. At the low end, the fields are several orders of magnitude lower than the typical magnetic fields applied for the high-resolution NMR experiments. Note that modern field-cycling magnets provide T_1 measurements in the B_0 range from 10^{-4} to 2 T. The upper end of this range can be extended up to $B_0 > 10$ T using the regular high-field spectrometers. Thus for electrons with $S \geqslant 1$, it is possible to create conditions where the zero-field splitting is much larger than the Zeeman interactions. Figure 12.2 illustrates the R_1 field-dispersion profiles, calculated by Sharp *et al.* [3] at different θ values for $S = 1$ and the cylindrical zero-field splitting tensor. As can be seen, the relaxation rates strongly depend on orientations of the interspin I–S vector at low magnetic fields. At the same time, the θ effects become invisible at high magnetic fields where the Zeeman interactions dominate. Hence, the magnetic field-dependent relaxation data can provide

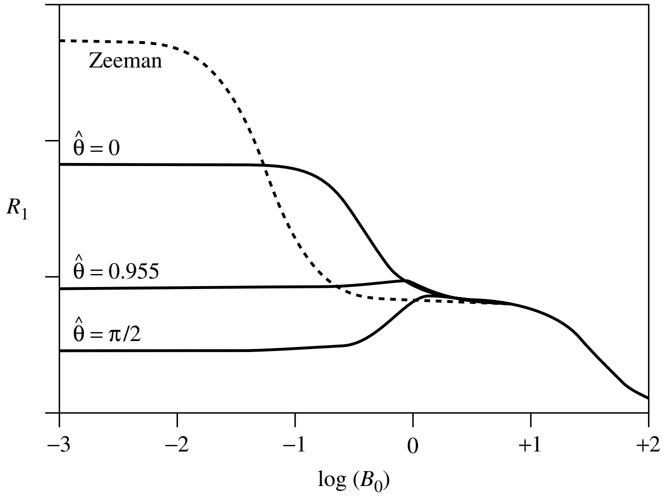


Figure 12.2 Relaxation rate R_1 dispersion profiles for $S = 1$ in the cylindrical zero-field splitting limit at three θ values. (Reproduced from R. Sharp, L. Lohr, J. Miller. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2001; **38**: 115, with permission from Elsevier)

uniquely sensitive experimental probes of the finer aspects of the spin level structure. Finally, Sharp *et al.* emphasize that each spin value has unique aspects requiring separate consideration. These aspects can be found in the original paper [3].

Solomon's equations (12.4)–(12.6) show that the influence of unpaired electrons on nuclear relaxation depends of the nature of target nuclei. Since nuclei, other than protons, possess smaller magnetic moments, their dipolar interactions with unpaired electrons will be weaker. The rate of nuclear dipolar relaxation is proportional to the square of the γ_I constant and therefore these reducing effects are significant. For example, at identical nucleus–electron distances, the paramagnetic relaxation rate enhancements, observed for protons and ^{15}N nuclei, will be related as ~100:1. Add also that line widths of ^{15}N resonances are expected to be significantly smaller. The same γ_I^2 effects on going from protons to nitrogen or oxygen nuclei are valid for contact contributions $R_{1,2}^{CONT}$ (see Equation 12.5). On the other hand, nitrogen and oxygen atoms can directly coordinate with paramagnetic metal centers, leading to increasing the electron spin density around ^{17}O, ^{15}N nuclei. Then the $A/\hbar$ value and the corresponding contact contribution increase with respect to protons in spite of the lower γ_I constants. Note that for such nuclei as ^{15}N, ^{19}F or ^{17}O, the $A/\hbar$ values are particularly big. In this case, the contact mechanism can become dominant and lead to greatly broadened NMR signals.

12.2 Paramagnetic Relaxation Rate Enhancements in the Presence of Chemical Exchange

Equations (12.4)–(12.6) indicate the influence of electron spin relaxation and molecular rotational reorientations on nuclear relaxation. The third type of motion affecting the relaxation is a chemical exchange with a correlation time τ_M. This exchange appears when the complex, formed by a paramagnetic ion and an organic ligand, is chemically unstable. Figure 12.3 compares ranges of typical values for τ_E, τ_R and τ_M correlation times. It is seen that the τ_M time, as a function of metal–ligand bond strength, can be indefinitely long (a slow chemical exchange) or as short as 10^{-10} s (a fast chemical exchange). It is obvious that a fast exchange maximally reduces the paramagnetic relaxation rate enhancements, measured experimentally.

In solutions, a nuclear spin, located in organic ligand L and interacting with a paramagnetic center, is involved in an exchange between the diamagnetic (free) and paramagnetic (metal- bound) states [1]:

$$L^{FREE} + M \Longleftrightarrow L^{M-BOUND} \tag{12.10}$$

In the case of a 1:1 coordination, rate constants of the association and dissociation reactions $\tau_F{}^{-1}$ and $\tau_M{}^{-1}$ are mutually connected via:

$$\tau_F/\tau_M = P_F/P_M$$
$$P_F + P_M = 1$$

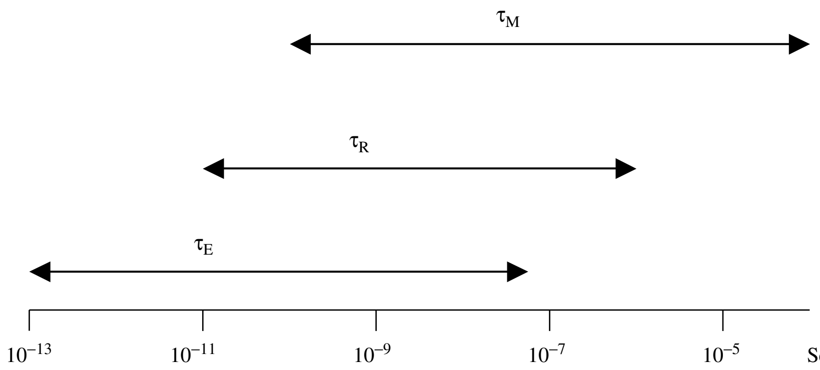


Figure 12.3 Electronic relaxation times τ_E in paramagnetic ions, molecular rotational correlation times τ_R of the paramagnetic complexes and correlation times τ_M of exchange between free and M-bound states

where P is the corresponding mole fraction. Finally, the temperature dependence of the τ_M is expressed by:

$$\tau_M^{-1} = (kT/h)\exp(-\Delta G^{\neq}/RT) \tag{12.11}$$

where $\Delta G^{\neq}$ is the free energy of activation.

It is obvious that exchange (12.10) averages the measured spin–lattice relaxation rates completely or partially. Phenomenologically, the relaxation rate enhancement $R_{1r} = 1/T_{1r}$, caused by a paramagnetic ion, is defined as:

$$R_{1r} = R_1 - R_{1F} \tag{12.12}$$

Here, the R_1 and R_{1F} values are measured in the presence and the absence of paramagnetic ions, respectively. Then, the rate of nuclear relaxation in the bound (paramagnetic) state can be determined via the R_{1r} by the equation:

$$R_{1r} = P_M R_{1M}[\tau_M{}^{-1}/(R_{1M} + \tau_M{}^{-1})] \tag{12.13}$$

Thus, the exchange rate is a limiting factor for a transfer of the paramagnetic influence to the diamagnetic state. An analysis of Equation (12.13) shows that only in the fast exchange limit, i.e. at $R_{1M} \ll \tau_M{}^{-1}$, the registered paramagnetic effect R_{1r} is directly related to R_{1M}. In other cases, interpretations of the R_{1r} values require independent knowledge of the exchange rates.

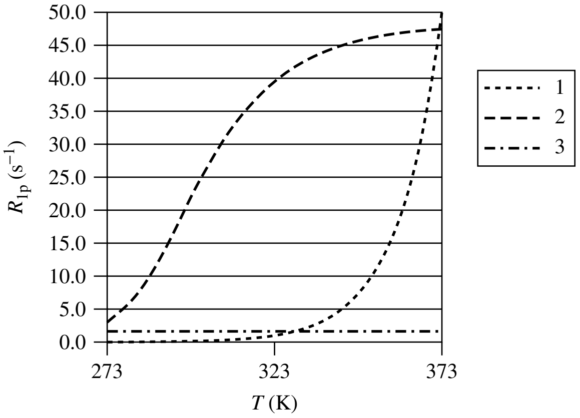


Figure 12.4 Temperature dependence of R_{1r} (see Equation 12.13 coupled 12.4, 12.11) calculated for a correlation time $\tau_C = 5 \times 10^{-10}$ s and a molar fraction of bound ligand of 0.01 by assuming $a = 0.82$ nm in Equation (1.14). Calculations performed at $R_{1M} \gg \tau_M{}^{-1}$ for $r(I\text{–}S) = 0.25$ nm and $\Delta G^{\neq}/R = 10\,000$ K (1), at $R_{1M} \sim \tau_M{}^{-1}$ for $r(I\text{–}S) = 0.35$ nm and $\Delta G^{\neq}/R = 8000$ K (2) and at $R_{1M} \ll \tau_M{}^{-1}$ for $r(I\text{–}S) = 0.60$ nm and $\Delta G^{\neq}/R = 6000$ K (3). (Reproduced with permission from E. Gaggelli, N. D'Amelio, D. Valensin, G. Valensin. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 877.)

One of the possible approaches to $\tau_M{}^{-1}$ determinations is based on variable-temperature R_{1r} measurements. In fact, under extreme narrowing conditions ($\omega_H\tau_R \ll 1$), the rotational correlation time τ_R depends on the temperature and the radius of molecules, as shown in Equation (1.14). The temperature dependence of the exchange rate $\tau_M{}^{-1}$ is governed by Equation (12.11). If both expressions are incorporated into Equation (12.13), then the plots of R_{1r} versus T will depend on the relaxation and exchange parameters simultaneously. Figure 12.4 illustrates the exchange effects on the R_{1r} curves obtained for parameters shown in the caption. Thus the R_{1r} temperature dependence is helpful in determining the exchange region and hence the exchange rate. However, this is impossible if the extreme narrowing conditions do not apply for the free ligand (i.e. $\omega_H\tau_R \geqslant 1$).

12.3 Structural Applications of Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement

Since nuclear paramagnetic relaxation is very sensitive to the distances separating the target nuclei and paramagnetic centers, decreases in T_1 and T_2, measured for several nuclei in the same molecule, can range from negligible to very large. Thus, multinuclear relaxation is a powerful instrument for structural characterization of chemical compounds. However, measurements and interpretations of spin–lattice relaxation times are preferable because of intrinsic difficulties in measuring transverse relaxation times and the stronger influence of contact interactions on $R_2(I)$ values.

Protons, often the target nuclei in structural studies, can form multi-spin systems with a nonexponential NMR relaxation (see Chapter 3). In such cases, the T_1 times can be estimated by using selective or nonselective inversion recovery experiments [4]. In this connection, it is important to establish which T_1 values (selective or nonselective) are more reliable for $r(I{-}S)$ determinations. In fact, when all spins in a multi-spin system are simultaneously excited (nonselective excitation), they can give large cross-relaxation contributions. This effect is particularly significant in intermediate and slow-motion regimes. Banci and Luchinat [4] have analyzed the relaxation behavior of a spin system including two different protons A and B, and a paramagnetic metal center M. It has been established that at $R_1(\text{A–M}) = R_1(\text{B–M})$, a *nonselective* inversion leads to an *exponential* recovery of the A (or B) magnetization. In addition, this recovery is absolutely identical with that obtained in the absence of the B proton i.e. for an isolated A/M pair. In contrast, a *selective* excitation of the A (or B) proton results in a *faster* and *nonexponential* magnetization recovery. It is probable that immediately after *nonselective inversion*, no magnetization transfer is possible between protons A and B and, hence, the recovery of the A magnetization is governed by interactions with the paramagnetic center M. The same calculations, carried out

for R_1(A–M) ≠ R_1(B–M), lead to nonexponential magnetization recoveries after selective and nonselective inversion. However, *nonselective* recovery was a better approximation to the case of an isolated A/M pair. Thus, determinations of metal–nucleus distances by nonselective T_1 measurements are more reliable.

To illustrate the methodology of structural investigations, consider association of organic substrates with the paramagnetic Cu(II) complex 1, ({(*R*)-7,8,15,18-tetrahydro-5,10-bis(2′-methoxyethoxy-5′-methylphenyl)-7-(*p*-trime thylammoniophenyl)dibenzo[*e*,*m*]-[1,4,8,11]tetra-azacyclotetradecine-16,17-dionato(1-)-$N^6N^9N^{15}N^{18}$}copper(II) chloride [5]). Tables 12.2 and 12.3 show the ^{1}H T_1 and ^{1}H T_2 data, collected for aqueous solutions of proline (Figure 12.5) in the absence and in the presence of complex 1. As can be seen, the proline relaxation times are strongly affected by addition of complex 1. The effects are particularly significant for the α–H and δ–H protons. Thus, the proline coordination is chemioselective in contrast to the molecules, shown in Table 12.4. Here, on addition of complex 1 the relaxation rates of all the protons increase similarly.

Table 12.2 ^{1}H T_1 times (s) in proline molecules measured at 200 MHz in the absence and the presence of Cu(II) complex 1 in aqueous solution. (Reproduced with permission from Y. N. Belokon′ *et al. Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 1990; 1873. © The Royal Society of Chemistry)

Time (295 K)	N_{Cu}/N_P	α	β1	γ + β2	δ2	δ1
T_2	0	2.53	2.20	2.15	1.93	1.84
T_2	5×10^{-4}	0.18	0.47	0.57	0.22	0.21
T_1	0	3.44	1.91	2.77	2.22	2.02
T_1	10^{-4}	0.92	1.66	1.96	1.37	0.93
T_1	5×10^{-4}	0.20	0.88	1.07	0.48	0.26
T_1	10^{-3}	0.11/0.12	0.65/0.63	0.79/0.77	0.29/0.31	0.16/0.16
T_1	5×10^{-3}	0.08/0.08	0.54/0.47	0.68/0.57	0.22/0.21	0.12/0.10

Table 12.3 Changes in the ^{1}H spin–lattice relaxation rates in proline caused by addition of Cu(II) complex 1, calculated using the values from Table 12.2. (Reproduced with permission from Y. N. Belokon′ *et al. Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 1990; 1873. © The Royal Society of Chemistry)

N_{Cu}/N_P	α	β1	γ + β2	δ2	δ1
10^{-4}	0.80	0.08	0.15	0.28	0.58
5×10^{-4}	4.64	0.61	0.58	1.63	2.35
10^{-3}	8.48/8.16	1.03/1.08	0.91/0.94	3.02/2.83	5.92/5.86
5×10^{-3}	11.76/12.53	1.34/1.63	1.12/1.39	4.12/4.36	8.20/9.41

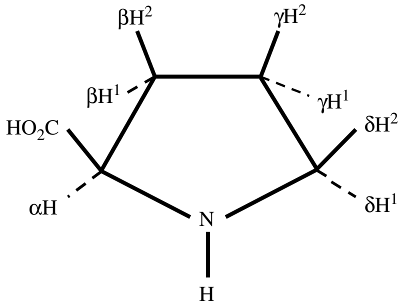


Figure 12.5 The structure of the proline molecule (schematically)

Table 12.4 Spin–lattice relaxation times (s) for the protons of different compounds in the presence of Cu(II) complex 1 at $N_{Cu}/N_P = 5 \times 10^{-4}$ (Reproduced with permission from Y. N. Belokon' *et al. Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 1990; 1873. © The Royal Society of Chemistry)

Compound	α	β	γ
Prolylamine	5.51	5.60	5.43
Prolylamine/1	0.62	1.15	2.03
Propanoic acid	5.00	6.17	
Propanoic acid/1	3.23	3.77	
Butanoic acid	2.61	2.73	2.82
Butanoic acid/1	2.04	2.16	2.27

By assuming fast exchange (Equation 12.10), Equation (12.13) is rewritten as:

$$1/T_{1M} = (N_P/N_{Cu}Q)(1/T_1 - 1/T_{1F}) \qquad (12.14)$$

where T_1 is the measured relaxation time; T_{1M} and T_{1F} are the relaxation times in the paramagnetic proline/complex 1 and in the free proline molecule, respectively; N_P and N_{Cu} are the molar concentrations of the proline and complex 1; Q is the proline/complex 1 ratio. The T_{1M} values, calculated from the data of Table 12.3, are constant in the range $N_{Cu}/N_P = 10^{-4}$–10^{-3}. This result supports the assumption of a fast exchange of the proline in the coordination sphere of complex 1. When the N_{Cu}/N_P ratio is larger than $5 \times 10^{-3} : 1$, the T_{1M} time begins to change, indicating the appearance of uncoordinated Cu(II) centers in the solution.

Since the electron spin relaxation time for the copper ion is 10^{-8} s and the magnitude of $(A/\hbar)^2$ can be taken as 10^{12}–10^{14} Hz, and since the lifetime of a nucleus in the first coordination sphere of the metal may safely be assumed to be greater than 10^{-8} s, then contact contribution $R_{1,2}{}^{CONT}$ is calculated as

$10^1\ s^{-1}$. The estimated magnitude and the insignificant differences between the T_1 and T_2 times in Table 12.2 show the contact contributions to be negligible. Thus, the T_{1M} relaxation times, obtained via Equation (12.14), can be used for calculations of interatomic distances.

The proton−copper and carbon−copper distances are calculated via the equation:

$$r(\text{Å}) = C\,\{T_{1M}[3\tau_C + 7\tau_C/(1 + (1.71 \times 10^{19}\ \omega_I^2\ \tau_C^2))]\}$$
$$1/\tau_C = 1/\tau_E + 1/\tau_M + 1/\tau_R \qquad (12.15)$$

as a simplified form of Equation (12.4), where $C = 539$ and 340 for protons and carbons, respectively. It has been mentioned that the τ_C values for small and medium-size ligands, coordinated with Cu (II) centers, are controlled by the rotational molecular correlation times τ_R. For systems with molecular sizes similar to the 1:1 proline/complex 1 adduct, the τ_R value is 10^{-10} s. Then, the T_{1M} times lead to r(H−Cu) distances shown in Table 12.5. As can be seen, these distances are independent of the concentration of complex 1 up to $N_{Cu}/N_P = 5 \times 10^{-3}$. Finally, the structure of the adduct, created on the basis of the H−Cu distances (Figure 12.6), agrees well with the C−Cu distances

Table 12.5 Distances (Å) between the proline protons and Cu(II) of complex 1 in the mixed complex. (Reproduced with permission from Y. N. Belokon′ *et al. Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 1990; 1873. © The Royal Society of Chemistry)

N_{Cu}/N_P	α	β1	γ + β2	δ2	δ1
10^{-4}	3.38 ± 0.25	4.96 ± 0.35	4.46 ± 0.35	4.02 ± 0.3	3.56 ± 0.25
5×10^{-4}	3.29 ± 0.25	4.62 ± 0.35	4.66 ± 0.35	3.92 ± 0.3	3.49 ± 0.25
10^{-3}	3.37 ± 0.25	4.71 ± 0.35	4.82 ± 0.35	4.01 ± 0.3	3.56 ± 0.25
5×10^{-3}	4.10 ± 0.25	5.76 ± 0.35	5.91 ± 0.45	4.89 ± 0.4	4.30 ± 0.35

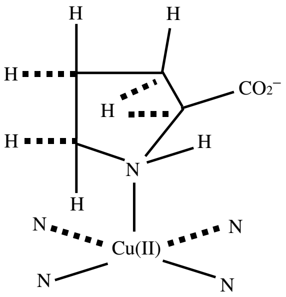


Figure 12.6 The fragment of the complex formed by proline and ({(*R*)-7,8,15,18-tetrahydro-5,10-bis(2′-methoxyethoxy-5′-methylphenyl)-7-(*p*-trimethylammoniophenyl)dibenzo[*e*, *m*]-[1,4,8,11]tetra-azacyclotetradecine-16,17-dionato(1-)-$N^6N^9N^{15}N^{18}$}-copper(II) chloride. The structure is established by the ^1H and ^{13}C NMR relaxation measurements in D_2O

Table 12.6 ^{13}C spin–lattice relaxation times (s) of proline in the absence (T_{1F}) and the presence of Cu(II) complex 1 (T_1) and C–Cu distances r (Å) in the mixed complex at $N_{Cu}/N_P = 5 \times 10^{-4}$

	α	β	γ	δ	CO_2^-
T_{1F}	6.43	5.02	6.81	5.29	100
T_1	2.55	3.90	4.68	2.55	15
r	3.1	4.0	3.7	3.2	4.0

evaluated from the ^{13}C T_1 times (Table 12.6). Note that the structure exhibits a preference for an envelope conformation of proline molecules.

12.4 Kinetics of Ligand Exchange via Paramagnetic Relaxation Rate Enhancement

As we have shown, chemical exchange processes affect the relaxation rate enhancements. If $r(I{-}S)$ distances, electron spin relaxation times and the constants A are known, then relaxation measurements directly result in exchange rates. However, under some conditions and assumptions, the kinetic parameters of exchange processes can be obtained, even in the absence of $r(I{-}S)$, τ_E and A data. This approach is based on T_1 and T_2 times, determined at different temperatures and different concentrations of paramagnetic ions, and on measurements of *paramagnetic shifts* in the NMR spectra. Hyperfine interactions with the unpaired electrons affect chemical shifts of neighboring nuclei and this influence is measured as paramagnetic shifts. Usually, the paramagnetic shifts consist of the Fermi contact (FC) contributions caused by appearance (delocalization) of the unpaired spin density on target nuclei, and the pseudo-contact shifts, (PC) due to through-space electron–nucleus interactions:

$$\delta = \delta_{FC} + \delta_{PC} \tag{12.16}$$

^{13}C NMR experiments in aqueous solutions of D-gluconic acid (compound L) and the copper(II) perchlorate (compound M) forming the complex shown in Figure 12.7 [6], illustrate the method of investigation. The variable-temperature ^{13}C T_1, T_2 times and ^{13}C paramagnetic shifts ($\Delta\omega$, expressed in frequency units) have been obtained at different concentrations C_L where $C_L \gg C_M$. Since in the presence of a ligand exchange all the measured magnitudes depend on the sets of parameters at both paramagnetic (T_{1M}, T_{2M} and $\Delta\omega_M$) and diamagnetic (T_{1F}, T_{2F} and 0) sites and on exchange rate $1/\tau_M$,

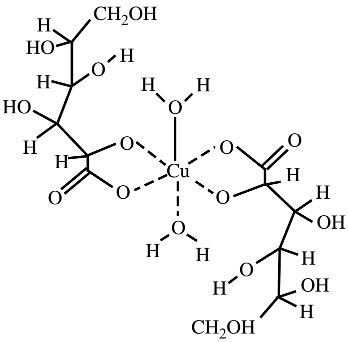


Figure 12.7 Structure of the complex formed by D-gluconic acid with Cu(II) in a water solution. (Reproduced from T. Gajda *et al. Inorganica Chimica Acta* 1998; **275**, 130, with permission from Elsevier)

following Swift and Connick one can write:

$$1/T_{1r} = (1/T_1 - 1/T_{1F})/P_M = 1/(T_{1M} + \tau_M)$$
$$1/T_{2r} = (1/T_2 - 1/T_{2F})/P_M = (1/\tau_M)\{(1/T_{2M}^2 + 1/T_{2M}\tau_M + \Delta\omega_M^2)/ ((1/T_{2M} + 1/\tau_M)^2 + \Delta\omega_M^2)\} \quad (12.17)$$

Here $P_M = 2C_M/C_L$ and $\Delta\omega_M$ is the chemical shift in the paramagnetic complex, formed by L and $Cu(ClO_4)_2$. If the pseudo-contact contribution is negligible, then the paramagnetic chemical shift can be expressed via the equations:

$$\Delta\omega_r = \Delta\omega/P_M = \Delta\omega_M\ \{(1 + \tau_M/T_{2M})^2 + \Delta\omega_M^2\tau_M^2\}^{-1} \quad (12.18)$$
$$\Delta\omega_M/\omega_C = 2\pi\ A_C\ \mu_M\ (S(S+1))^{-1/2}/3k\gamma_C T \quad (12.19)$$

where μ_M is the electronic magnetic moment and ω_C is the Larmor frequency of ^{13}C nuclei. Note that the magnitudes of $1/T_{1r}$, $1/T_{2r}$ and $\Delta\omega_r$ can be determined experimentally from least-squares plots of $1/T_1$, $1/T_2$ and $\Delta\omega$ versus P_M at constant temperature.

Rates of nuclear relaxation, $1/T_{1M}$ and $1/T_{2M}$, in the paramagnetic complex can be expressed via Equations (12.4). The equations are greatly simplified at $\tau_M \gg \tau_E \gg \tau_R$ and $\omega_E^2\tau_E^2 \ll 1$ converting to:

$$1/T_{1M} = 2 \times 10^{-14}\ \mu_M^2\gamma_C^2\ \tau_R/5r_{(C-M)}^6\ (1 + \omega_C^2\tau_R^2)$$
$$1/T_{2M} = (7/6)\ (1/T_{1M}) + 4\pi^2\ A_C^2\ S(S+1)\ \tau_E/3 \quad (12.20)$$

Equations (12.20), (12.17) and (12.19) can be combined with $\tau = \tau_0\ \exp(\Delta E/RT)$ (for τ_M and τ_R times) to express the dependences of the T_{1r}, T_{2r} and $\Delta\omega_r$ parameters on the temperature. Note that the electron relaxation rate $1/\tau_E$

Table 12.7 ^{13}C T_1 relaxation date, carbon–copper distances and A constants obtained for complex CuL_2 of D-gluconic acid in water at 298 K

Parameter	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
$1/T_{1r}$ (s^{-1})	2175	2410	502.5	158	132	52.5
$1/T_{1M}$ (s^{-1})	2987	3449	536	161	134	53
r(C–M) (Å)	2.81	2.76	3.72	4.52	4.96	5.79
A (MHz)	0.98	0.97	0.17	0.13		

can be taken in these expressions as K/τ_R with the constant K independent of the temperature and the frequency. It is obvious, however, that direct fitting of the experimental data to such theoretical equations is impossible because of a great number of unknown parameters: A_C, τ_{0M} and τ_{0R}, ΔE_R, ΔE_M, K and r(C–M). However, a search of the parameters can be narrowed by increasing a number of nuclei involved in the relaxation experiments.

An analysis of the ^{13}C NMR data, collected for L at variations in C_M concentrations, shows a very important feature: the ligand exchange is *slow* on the NMR time scale for the C(1) and C(2) carbons ($\Delta\omega_M{}^2\tau_M{}^2 \gg 1$) and moderately *fast* for the C(3) and C(4) resonances ($\Delta\omega_M{}^2\tau_M{}^2 \sim 1$). In the first case $1/T_{2r} = 1/\tau_M$ and thus the τ_M times can be calculated from the spin–lattice relaxation measurements at any temperature. Then, the standard temperature set of the τ_M values gives τ_{0M} (3.0×10^{-12} s) and activation energy parameters of the exchange: $\Delta E_M = 43.4$ kJ/mol, $\Delta H^{\neq} = 45.9$ kJ/mol, $\Delta S^{\neq} = -7.6$ e.u.

The paramagnetic shifts, $\Delta\omega_M$, of C(3) and C(4) nuclei can be obtained simply as a high-temperature limit for Equation (12.18) (i.e. $\Delta\omega_r = \Delta\omega_M$) and thus the corresponding A_C values can be calculated. Then, the $1/T_{1M}$ values are determined as $1/T_{1M} = (T_{1r} - \tau_M)^{-1}$ and thus all the data lead to C–M distances, listed in Table 12.7. The structure of the paramagnetic complex, deduced on the basis of the C–M distances, is shown in Figure 12.7. Finally, a similar approach can be applied to more complex molecules, for example, Gd(III)- and Mn(II)-coordinated adenosine triphosphate, studied by ^1H and ^{31}P relaxation measurements [7] or Cu(II)-coordinated histidine-containing peptides [1].

12.5 Longitudinal Electron Relaxation Time at Paramagnetic Centers from Variable-high-field NMR Experiments

The theory emphasizes that relaxation of electrons, located at paramagnetic centers, plays an important role in the NMR behavior of nuclei neighboring these centers. Moreover, under some conditions, quantitative interpretation

of T_1 and T_2 times, measured in the presence of paramagnetic species, is impossible without precise knowledge of the electron relaxation times. On the other hand, knowledge of electronic relaxation can give chemically significant information, particularly in the case of biological systems. It is known, for example, that the biological function of metalloproteins is governed by the geometric and electronic features of their metal sites. In turn, these features affect relaxation of the unpaired electrons. Thus, measuring the electron relaxation rates in metalloproteins is a direct way of understanding the structure and biological function of such systems.

Nuclear relaxation in Cu(II)-containing protein molecules can be expressed in general form [8] as:

$$R_{1\rho} = (2/5)(\mu_0/4\pi)^2\gamma_I^2 g_e^2 \beta_e^2 S(S+1)\Delta^2(3\tau_C/(1+\omega_I^2\tau_C^2)) \qquad (12.21)$$

where τ_C has its usual meaning ($\tau_C^{-1} = 1/\tau_{1E} + 1/\tau_R + 1/\tau_M$) and Δ is a parameter, depending on metal–nucleus distances and the fraction of the unpaired electron spin delocalized to the ligand. The single field-dependent component in this equation is $1/\tau_{1E}$. For this reason, if rates of nuclear relaxation change in variable-field NMR experiments, then electron relaxation times can be directly determined from the $R_{1\rho}$ values.

Ma and Led [8] demonstrate the effectiveness of this approach with the help of ^{1}H, ^{13}C NMR experiments on blue copper proteins. Figure 12.8

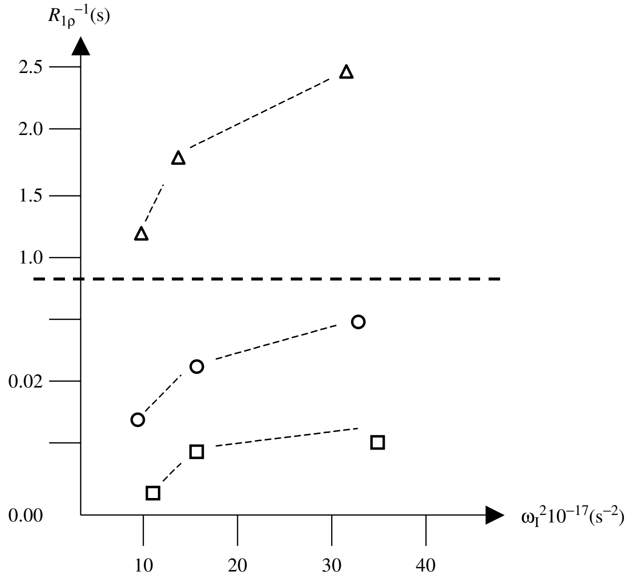


Figure 12.8 Frequency dependence of the paramagnetic ^{1}H relaxation rates for: Leu(14) H^δ (squares); Val(41) H^γ (circles); and Leu(59) H^δ (triangles) in *Anabaena variabilis plastocyanin* (schematic). Data for 400, 500 and 750 MHz

displays the field effects obtained for some protons in *Anabaena variabilis plastocyanin*. As can be seen, the plots of the $R_{1\rho}$ versus ω_I^2 are not linear. Furthermore, similar effects are observed for ^{13}C nuclei. This nonlinearity is compatible only with a variation of τ_C at the given field diapason. According to independent data, the exchange rate, $1/\tau_M$, is small in the protein molecule and therefore it can be ignored. The molecular rotation correlation time τ_R is as long as 6.2 ns at 298 K. Thus, the electron relaxation rate dominates in the τ_C^{-1} term. It is easy to show that the ratio $R_{1\rho}$ (11.7 T)/$R_{1\rho}$ (17.6 T) for a target nucleus depends only on the value of the spectral density function. Thus, only two different $R_{1\rho}$ (11.7 T)/$R_{1\rho}$ (17.6 T) values are needed for the $1/\tau_{1E}$ determination: one from a ^{13}C nucleus and one from ^{1}H nucleus. Then, the electron spin relaxation rates at the two magnetic fields can be calculated by a least-squares fit of Equation (12–21) to the experimental $R_{1\rho}$ (11.7 T)/$R_{1\rho}$ (17.6 T) ratios obtained for ^{13}C and ^{1}H nuclei. Finally, the calculations give $1/\tau_{1E}$ values of 5.8×10^9 and 2.6×10^9 s^{-1} at 11.7 and 17.6 T, respectively. This method does not require knowledge of the structure of the proteins.

Bibliography

1. E. Gaggelli, N. D'Amelio, D. Valensin, G. Valensin, *Magnetic Resonance in Chemistry* 2003; **41**: 877.
2. I. Bertini, C. Luchinate. NMR of paramagnetic substances. *Coordination Chemistry Reviews*, 1996; **150**: 1.
3. R. Sharp, L. Lohr, J. Miller. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2001; **38**: 115.
4. L. Banci, C. Luchinat. *Inorgica Chimica Acta* 1998; **275**: 373.
5. Y. N. Belokon, L. K. Pritula, V. I. Bakhmutov, D. G. Gusev, V. M. Belokov. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* 1990; 1873.
6. T. Gajda, B. Gyurcsik, T. Jakusch, K. Burger, B. Henry, J.-J. Delpuech. *Inorgica Chimica Acta* 1998; **275**: 130.
7. L. V. Elst, R. N. Muler. *Inorgica Chimica Acta* 1998; **272**: 92.
8. L. Ma, J. J. Led. *Journal of the American Chemical Society* 2000; **122**: 7823.

Concluding Remarks

Because of the wide range of applications of nuclear magnetic resonance in chemical practice, many undergraduate chemistry courses include the theoretical basis of the NMR spectroscopy. However, a chemistry course is not complete if it does not consider and discuss the basic principles of NMR relaxation. This book attempts to explain the relaxation phenomenon from the point of view of a chemist, and focuses on the theory and methodological aspects of nuclear relaxation as an independent and powerful tool in chemical studies. Discussing relaxation approaches to different chemical topics and interpretations of relaxation data, we have tried to avoid the situations when graduate students and postdoctoral fellows consider nuclear relaxation as a 'black box.' Thus, this material can be easy incorporated into undergraduate and graduate teaching.

Finally, for more advanced reading we recommend the following original reviews and papers:

Bibliography

1. P. Luginbuhl, K. Wuthrich. Semi-classical nuclear spin relaxation theory revisited for use with biological macromolecules. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2002; **40**: 199.
2. A. V. Zakharov, R. Y. Dong. Rotational viscosity, dynamic phenomena and dielectric properties in a long-chain liquid crystals: NMR study and theoretical treatment. *Physical Review E* 2000; **63**(1): 1704.
3. F. C. Marincola, M. Casu, G. Saba, A. Lai. ^{23}Na NMR relaxation studies of the Na-DNA/drug interactions. *ChemPhysChem. A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry* 2001; **2**: 569.

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov
© 2004 John Wiley & Sons, Ltd ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

4. A. J. Horsewill. Quantum tunneling aspects of methyl group rotation studies by NMR. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1999; **35**: 359.
5. F. A. A. Mudler, M. Akke. Carbonyl ^{13}C transverse relaxation measurements to sample protein backbone dynamics. *Magnetic Resonance Chemistry* 2003; **41**: 853.
6. N. Murali, V. V. Krishnan. A primer for nuclear magnetic relaxation in liquids. *Concepts in Magnetic Resonance* 2003; **17A**: 86.
7. D. Frueh. Internal motions in proteins and interference effects in nuclear magnetic resonance. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2002; **41**: 305.
8. A. Bagno, G. Scorrano. Selectivity in proton transfer, hydrogen bonding, and solvation. *Accounts of Chemical Research* 2000; **33**: 609.
9. P. B. Kingsley. Signal intensities and T_1 calculations in multiple-echo sequences with imperfect pulses. *Concepts in Magnetic Resonance* 1999; **11**: 29.
10. D. A. Case. Molecular Dynamics and NMR spin relaxation in proteins. *Accounts of Chemical Research* 2002; **35**: 325.
11. A. Ross, M. Czisch, G. C. King. Systematic errors associated with the CPMG pulse sequence and their effect on motional analysis of biomolecules. *Journal of Magnetic Resonance* 1997; **124**: 355.
12. J. Boyd. Measurement of ^{15}N relaxation data from the side chains of asparagines and glutamine residues in proteins. *Journal of Magnetic Resonance Series B* 1995; **107**: 279.
13. D. M. Lemaster, D. M. Kushlan. Dynamical mupping of *E. coli* thioredoxin via ^{13}C NMR relaxation analysis. *Journal of the American Chemical Society* 1996; **118**: 9263.
14. N. A. Farrow, O. Zhang, A. Szabo, D. A. Torchia, L. E. Kay. Spectral density function mapping using ^{15}N relaxation data exclusively. *Journal of Biomolecular NMR* 1995; **6**: 153.
15. B. Brutsscher. Principles and applications of cross-correlated relaxation in biomolecules. *Concepts in Magnetic Resonance* 2000; **12**: 207.
16. A. Kumar, R. C. R. Grace, P. K. Madhu. Cross-correlations in NMR. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2002; **37**: 191.
17. H. Mo, T. C. Pochapsky. Intermolecular interactions characterized by nuclear Overhauser effects. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1997; **30**: 1.
18. O. Soubias, V. Reat, O. Saurel, A. Milon. ^{15}N T_2 relaxation times of bacteriorhodopsin transmembrane amide nitrogens. *Magnetic Resonance Chemistry* 2004; **42**: 212.
19. I. Bertini, C. Luchinat, G. Parigi (eds). Solution NMR of paramagnetic molecules. *Current Methods in Inorganic Chemistry* 2001; **2**: 1–376.

Index

Absorption of energy 1, 6
Accumulation of NMR decays 1
Acquisition time 1
Acting angle of radiofrequency pulse 21
Activation energy of molecular motions 13, 15
  chemical exchanges 88, 192, 193
  internal rotations in dihydrogen ligands 144
^{27}Al relaxation 171
Angular nuclear moment 4
Anisotropic motions 16, 72
Anisotropy of chemical shift 60, 61
Arrhenius equation 13
Asymmetric correlation time distributions 76, 77
Asymmetry parameter η 55, 125, 126
  in binuclear transition metal complexes 127
  in D–X bonds 127
AX_2 spin system, relaxation 34

^{11}B relaxation 10, 83
Bi-selective relaxation times 26, 111
Bloch equations 9
Bloembergen–Purcell–Pound's spectral density function 45, 46
Bohr magneton 180
Bohr rules 6
Boltzmann constant 6
Borohydrides 83
Broadening line effects 10, 65

^{13}C relaxation 158, 162
  paramagnetic 191
Calibration of pulses 24, 33
Carr–Purcell pulse sequence 27
Charge distribution 54
Chemical exchanges 37–39, 87, 168
Chemical shift
  by magnetic anisotropy 60
  diamagnetic term 60
  Fermi contact term 191
  isotropic 60
  paramagnetic term 60
  pseudo contact term 191
^{59}Co NMR relaxation 158
Cole–Davidson correlation time distribution 77
Combination of T_{1sel} and T_{1min} experiments 104–107
Composite pulses 23
Conditions of NMR 6
Contact contribution to paramagnetic nuclear relaxation 180, 181

Practical NMR Relaxation for Chemists Vladimir I. Bakhmutov

© 2004 John Wiley & Sons, Ltd

ISBNs: 0-470-09445-1 (HB); 0-470-09446-X (PB)

Corrections of internuclear distances 141, 142
Correlation peaks 3, 167
Correlation time distributions 76–78, 120, 133
Correlation time of molecular motions 13
Coupled relaxation 34
Cross-correlation relaxation rates 111, 113, 172
CSA relaxation 62, 110, 156
Curie contribution to paramagnetic nuclear relaxation 180

2D NMR 3
Deoxygenation 29
Deuteration 45, 102, 110
Deuterium isotope effect 102
Deuterium quadrupole coupling constants 126, 132
  from ^{1}H chemical shifts 129
Diffusion coefficients 14
Dihedral angles in proteins 172
Dihydrogen bonds 83, 117
Dihydrogen complexes 81, 148
Dipolar coupling 44
  between a nucleus and an electron 180
  in fast-spinning dihydrogen ligands 101
Dipolar relaxation 46
Dipole–dipole interactions
  intermolecular 53
  intramolecular 44
Double resonance 38
Dummy pulses 24
Dynamics of proteins 169

Effective internuclear distances 141
Effective magnetic field 27
Electric field gradient 53
Electron magnetic moment 180
Electron relaxation time 193
Elementary charge 54
Ellipsoid molecules 17
Equilibrium internuclear separation 141
Ernst angle 22
Exchange rate from $T_{1\text{sel}}$ 89
Excitation of nuclei 6
Exponential nuclear relaxation 20
Extreme narrowing conditions 47

Fast-exchange regime 37
Fast motional regime 47
Field-cycling magnets 175, 183
Field-dependent T_1(CSA) times 62, 172
Field-dispersion relaxation profile 175
Field non-homogeneity 9
Flip-flop motion 7
Fluctuation of magnetic field 11
Fourier transformation 1
Free activation energy 186
Free induction decay 1
  exponential 20
  multi-exponential 35
  non-exponential 20
Frequency domain 2
Function of the spectral density 43
  for ellipsoidal motional model 71, 72
  for isotropic motional model 46
  in the presence of fast internal motions 145
Fuoss–Kirkwood correlation time distribution 133

g–factor 180
Gradient of the electric field 54
  axially symmetric 55
  electronic term 55
  eq_{ZZ} 54
  nuclear term 55

Hahn-echo pulse sequence 169
Half-height width 10
Hard radiofrequency pulses 22
Heavy nuclei 156
Heteronuclear dipole–dipole interactions 44
^{199}Hg T_1 times 158
Homonuclear dipole–dipole interactions 44
Hydrogen bonding 159, 161
Hyperfine coupling constant 181

Interference between C–H dipolar couplings 173
Interference of relaxation mechanisms 64
Intermolecular dipolar relaxation 53
Internal motions 144, 146
Internuclear distances
corrections for fast motions 141
errors of determinations 119
from paramagnetic relaxation 188
Intramolecular dipolar relaxation 44
Inversion-recovery experiments 23
Isotopic chemical shift 102
Isotropic tumbling 15
ISPA approximation 113

J constants 1, 34
J(ω,τ_C) function 78, 81
90°-jump motion 146
180°-jump (D_2) motion in solids 149
in solution 151

Kinetics of chemical exchanges 37, 88
from $R_{1\rho}$ 175
Kinetics of ligand exchanges 191–193

Larmor frequency 8
Lattice 7
Life time 37
Line broadening
by scalar relaxation of the second kind 65, 66
natural 10
Line width 10
Long-amplitude internal motions 141–147
Longitudinal magnetization 9
Longitudinal relaxation 9
Lorentz line shape 10

Macroscopic magnetization 8
Magnetic moment of nucleus 4
Magnetic quantum number 5
Magnetogyric ratio 4
Magnets with switched coils 175
Metal–hydride dipole–dipole interactions 98

Model-free approach 113
Molecular motions 162, 165, 169
of polymers 69
Molecular size (effect on T_1) 14
Motion correlation times from NOE/TROE experiments 114
Multiple spin probe method 160
Multiplets, relaxation 35–37

1D NMR 1
^{15}N(CSA)/^{15}N-^{1}H(DDI) cross-correlations 170
^{15}N relaxation 162, 170
^{23}Na relaxation 162, 165
Natural nuclear abundance 4
NOESY 3
Non-covalent interactions from T_1 83, 84
Non-exponential nuclear relaxation 20, 35, 187
Non-selective inversion pulses 22
Non-selective times T_1 22
Nuclear magnetogyric ratio 4
Nuclear Overhauser effect 48–51
negative 49
positive 48
temperature dependence 49
Nuclear quadrupole coupling constants 55, 159, 166
Nuclear quadrupole coupling constants of ^{27}Al 171
Nuclear quadrupole moment 53, 54
Nuclear spin 5
Null point 24

^{17}O relaxation 165
Oxygen quadrupole coupling constants 166

^{31}P T_1 times 52
Paramagnetic relaxation 28, 180
Paramagnetic shifts 191
Permitted spin orientations 5
Planck constant 5
Partially-relaxed NMR spectra 93
Progressive saturation 24
Pseudo contact contribution 191

Quadrupole constants,
static 124
temperature dependence 166
Quadrupole moment 53, 54
calibrated 125
Quadrupole relaxation 56, 126, 171
Quadrupole splitting 124, 125
Quantization of angular moments 4, 5

R_1/R_2 measurements 171
Reduced nuclear quadrupole coupling constants 132
Relaxation delay 1
Relaxation time
T_1 9, 22
T_2 9
T_2* 9
$T_{1\rho}$ 27, 167
^{103}Rh relaxation times 157
ROESY 113

Sabo parameter 114
Samples (preparation) 28
Saturation recovery experiments 24
Saturation transfers 39
Scalar relaxation of the second kind 65
Screening constant 60
Selective pulse 24
Sensitivity in NMR 4
Slip coefficient 14
Slow exchange regime 37
Slow motional regime 46, 47
Soft pulses 24
Solomon equations 180
Spin-locking experiment 27, 167
Spin-rotation relaxation 63
Spin-rotation constant 63
Spin–spin coupling 1, 35
Stokes–Einstein–Debye equation 13
Strength of dipolar coupling 98
Strong-coupled spin systems 35

T_1 (^{1}H) criterion 89
T_1 (^{2}H) criterion 151
T_1 minimum 46
Temperature dependence of T_1(SR) 64
Tensor of electric field gradient 54
Tensor of magnetic screening 61
Time domain 1
$^{205}T_l$ relaxation times 157
Transverse relaxation 9
exchange contribution 169
TROE 114
Two-dimensional NMR 3
Two-dimensional NMR relaxation measurements 166, 167
Two-site relaxation 164
Two-step relaxation 162

Unpaired electrons, contribution to nuclear relaxation 28, 41, 180

Variable-field relaxation 174, 176
Variable-temperature relaxation 46, 47
Vogel–Fulcher–Tamman equation 136
V-shaped T_1 curves 46

Woessner equations 70, 72

Zeeman splitting 6
Zero-field splitting 182

5ª edición

Química Orgánica

PEARSON
Prentice Hall

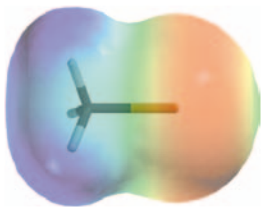
L. C. Wade, Jr.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Prefacio xxii
Sobre el autor xxxvii

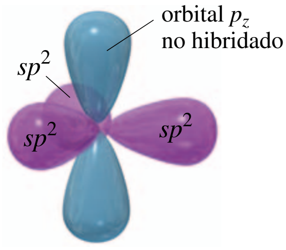
Capítulo 1
Introducción y revisión 1

1.1 Los orígenes de la química orgánica 1
1.2 Principios de la estructura atómica 3
1.3 La formación del enlace: la regla del octeto 6
1.4 Estructuras de Lewis 7
1.5 Enlace múltiple 8
Resumen: Modelos de enlace más frecuentes (sin carga) 9
1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace 9
1.7 Cargas formales 11
1.8 Estructuras iónicas 12
Resumen: Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos 13
1.9 Resonancia 13
1.10 Fórmulas estructurales 17
1.11 Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas 20
1.12 Ácidos y bases de Arrhenius 21
1.13 Ácidos y bases de Brönsted-Lowry 22
1.14 Ácidos y bases de Lewis 29
Glosario del Capítulo 1 32
Problemas 34


mapa del potencial electrostático del clorometano

Capítulo 2
Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 38

2.1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales 38
2.2 Orbitales moleculares 40
2.3 Enlaces pi 43
2.4 Hibridación y geometría molecular 44
2.5 Representación de moléculas tridimensionales 47
2.6 Reglas generales de la hibridación y de la geometría 48
2.7 Rotación de enlaces 53
2.8 Isomería 54
2.9 Polaridad de enlaces y moléculas 57
2.10 Atracciones y repulsiones intermoleculares 60
2.11 Efecto de la polaridad en la solubilidad 64
2.12 Hidrocarburos 67
2.13 Compuestos orgánicos oxigenados 70
2.14 Compuestos orgánicos nitrogenados 72
Glosario del Capítulo 2 74
Problemas 76



átomo de carbono con hibridación sp^2 (vista lateral)

Capítulo 3
Estructura y estereoquímica de los alcanos 80

3.1 Clasificación de los hidrocarburos (revisión) 80
3.2 Fórmulas moleculares de los alcanos 81
3.3 Nomenclatura de los alcanos 82
Resumen: Reglas para la nomenclatura de los alcanos 87
3.4 Propiedades físicas de los alcanos 88
3.5 Aplicaciones y fuentes de los alcanos 90
3.6 Reacciones de los alcanos 92
3.7 Estructura y conformaciones de los alcanos 93
3.8 Conformaciones del butano 97
3.9 Conformaciones de los alcanos de cadena larga 99
3.10 Cicloalcanos 100
3.11 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos 102
3.12 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión de anillo 102
3.13 Conformaciones del ciclohexano 106
Estrategias para resolver problemas: Representación de las conformaciones de silla 109
3.14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos 110
3.15 Conformaciones de ciclohexanos disustituidos 113
Estrategias para resolver problemas: Reconocimiento de isómeros *cis* y *trans* 115
3.16 Moléculas bicíclicas 117
Glosario del Capítulo 3 118
Problemas 122

Capítulo 4
El estudio de las reacciones químicas 124

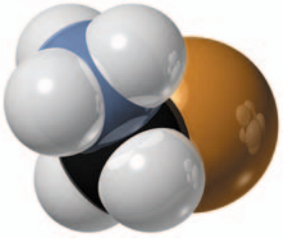
4.1 Introducción 124
4.2 Cloración del metano 124
4.3 Reacción radicalaria en cadena 125
MECANISMO CLAVE: Halogenación radicalaria 127
4.4 Constantes de equilibrio y energía libre 129
4.5 Entalpía y entropía 131
4.6 Energías de disociación de enlace 133
4.7 Variación de entalpía en la reacción de cloración 135
4.8 Cinética y ecuación de velocidad 136
4.9 Energía de activación e influencia de la temperatura en la velocidad de reacción 138
4.10 Estados de transición 140
4.11 Velocidades en reacciones de varias etapas 141
4.12 Influencia de la temperatura en la reacción de halogenación 142
4.13 Halogenación de alcanos superiores 143
4.14 El postulado de Hammond 149
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de un mecanismo de reacción 151
4.15 Inhibidores radicalarios 153
4.16 Intermedios reactivos 154
Resumen: Intermedios reactivos 160
Glosario del Capítulo 4 160
Problemas 163

Capítulo 5
Estereoquímica 167

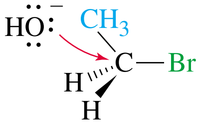
5.1 Introducción 167
5.2 Quiralidad 168
5.3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de átomos de carbono asimétricos 174
5.4 Actividad óptica 178
5.5 Discriminación biológica de los enantiómeros 183
5.6 Mezclas racémicas 184
5.7 Exceso enantiomérico y pureza óptica 186
5.8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles 187
5.9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos 189
5.10 Proyecciones de Fischer 191
Resumen: Las proyecciones de Fischer y su uso 195
5.11 Diastereómeros o diastereoisómeros 195
Resumen: Tipos de isómeros 197
5.12 Estereoquímica de las moléculas con dos o más carbonos asimétricos 198
5.13 Compuestos *meso* 199
5.14 Configuración absoluta y relativa 201
5.15 Propiedades físicas de los diastereómeros 202
5.16 Resolución de enantiómeros 204
Glosario del Capítulo 5 207
Problemas 209

Capítulo 6
Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 212

6.1 Introducción 212
6.2 Nomenclatura de haluros de alquilo 213
6.3 Aplicaciones y usos de los haluros de alquilo 215
6.4 Estructura de los haluros de alquilo 217
6.5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo 218
6.6 Preparación de los haluros de alquilo 220
Resumen: Métodos de preparación de los haluros de alquilo 222
6.7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución y eliminación 224
6.8 Sustitución nucleofílica bimolecular: la reacción S_N2 225
MECANISMO CLAVE: La reacción S_N2 225
6.9 Generalidades sobre la reacción S_N2 227
Resumen: Reacciones S_N2 de haluros de alquilo 227
6.10 Factores que condicionan las reacciones S_N2: fuerza de los nucleófilos 228
Resumen: Tendencias en la nucleofilia 230
6.11 Reactividad del sustrato en las reacciones S_N2 233
6.12 Estereoquímica de la reacción S_N2 236
6.13 Sustitución nucleofílica unimolecular: la reacción SN1 238
MECANISMO CLAVE: La reacción S_N1 239
6.14 Estereoquímica de la reacción S_N1 242
6.15 Reordenamientos en las reacciones S_N1 243
6.16 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2 246
Resumen: Sustituciones nucleofílicas 247



bromuro de etilo (1°)
el ataque es fácil



6.17 Eliminación unimolecular: la reacción E1 248
MECANISMO CLAVE: La reacción E1 248
Resumen: Reacciones mediadas por carbocationes 251
6.18 Eliminación bimolecular: la reacción E2 252
MECANISMO CLAVE: La reacción E2 252
6.19 Orientación en las reacciones de eliminación: la regla de Saytzeff 253
6.20 Estereoquímica de la reacción E2 255
6.21 Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2 257
Resumen: Reacciones de eliminación 258
Estrategias para resolver problemas: Predicción de los productos resultantes de las sustituciones y eliminaciones 259
Resumen: Reacciones de los haluros de alquilo 261
Glosario del Capítulo 6 264
Problemas 267

Capítulo 7
Estructura y síntesis de alquenos 272

7.1 Introducción 272
7.2 Descripción de los orbitales del doble enlace en los alquenos 272
7.3 Elementos de insaturación 274
7.4 Nomenclatura de los alquenos 276
7.5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans* 278
Resumen: Reglas para nombrar los alquenos 280
7.6 Importancia comercial de los alquenos 281
7.7 Estabilidad de los alquenos 283
7.8 Propiedades físicas de los alquenos 289
7.9 Síntesis de alquenos mediante eliminación de haluros de alquilo 291
7.10 Síntesis de alquenos mediante deshidratación de alcoholes 300
MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un alcohol catalizada por ácidos 300
7.11 Métodos industriales de síntesis de alquenos a alta temperatura 301
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 303
Resumen: Métodos de síntesis de alquenos 306
Glosario del Capítulo 7 308
Problemas 310

Capítulo 8
Reacción de alquenos 314

8.1 Reactividad del doble enlace carbono-carbono 314
8.2 Adición electrofílica a alquenos 315
MECANISMO CLAVE: Adición electrofílica a alquenos 315
8.3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos 317
8.4 Adición de agua: hidratación de alquenos 322
8.5 Hidratación mediante oximercuriación-desmercuriación 324
8.6 Alcoximercuriación-desmercuriación 326
8.7 Hidroboración de alquenos 328
8.8 Hidrogenación catalítica de alquenos 333
8.9 Adición de carbenos a alquenos 336
8.10 Adición de halógenos a alquenos 338
8.11 Formación de halohidrinas 341
8.12 Epoxidación de alquenos 344
8.13 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 345
8.14 Hidroxilación de alquenos en *sin* 347
8.15 Ruptura oxidativa de alquenos 349

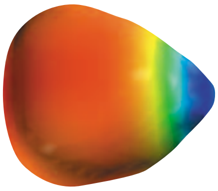
8.16 Polimerización de alquenos 352
Estrategias para resolver problemas: Síntesis orgánica 357
Resumen: Reacciones de alquenos 359
Glosario del Capítulo 8 363
Problemas 365

Capítulo 9
Alquinos 370

9.1 Introducción 370
9.2 Nomenclatura de alquinos 371
9.3 Propiedades físicas de los alquinos 372
9.4 Importancia comercial de los alquinos 372
9.5 Estructura electrónica de los alquinos 374
9.6 Acidez de los alquinos 375
9.7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros 378
9.8 Síntesis de alquinos mediante reacciones de eliminación 382
Resumen: Síntesis de alquinos 384
9.9 Reacciones de adición a alquinos 385
9.10 Reacciones de oxidación de alquinos 394
Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas 396
Resumen: Reacciones de alquinos 397
Glosario del Capítulo 9 400
Problemas 401

Capítulo 10
Estructura y síntesis de alcoholes 405

10.1 Introducción 405
10.2 Estructura y clasificación de los alcoholes 405
10.3 Nomenclatura de los alcoholes y fenoles 407
10.4 Propiedades físicas de los alcoholes 411
10.5 Importancia comercial de los alcoholes 413
10.6 Acidez de los alcoholes y fenoles 415
10.7 Síntesis de alcoholes: introducción y revisión 418
Resumen: Síntesis previas de alcoholes 418
10.8 Reactivos organometálicos utilizados para la síntesis de alcoholes 420
10.9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos 422
MECANISMO CLAVE: Reacciones de Grignard 423
Resumen: Reacciones de Grignard 429
10.10 Reacciones secundarias de compuestos organometálicos: reducción de haluros de alquilo 430
10.11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes primarios y secundarios 432
Resumen: Reacciones de $LiAlH_4$ y $NaBH_4$ 434
Resumen: Síntesis de alcoholes 435
10.12 Tioles (mercaptanos) 437
Glosario del Capítulo 10 440
Problemas 441



mapa de potencial electrostático del metillitio

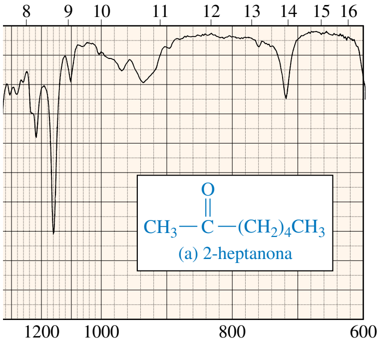
Capítulo 11
Reacciones de alcoholes 445

11.1 Estados de oxidación de los alcoholes y de los grupos funcionales relacionados 445
11.2 Oxidación de alcoholes 447
11.3 Métodos adicionales de oxidación de alcoholes 450

11.4 Oxidación biológica de alcoholes 452
11.5 Los alcoholes como nucleófilos y electrófilos: formación de tosilatos 454
Resumen: Reacciones S_N2 de tosilatos 456
11.6 Reducción de alcoholes 457
11.7 Reacciones de alcoholes con haluros de hidrógeno 457
11.8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo 461
11.9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo 463
11.10 Reacciones de deshidratación de alcoholes 464
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 468
11.11 Reacciones características de los dioles 472
11.12 Esterificación de alcoholes 474
11.13 Ésteres de ácidos inorgánicos 475
11.14 Reacciones de los alcóxidos 477
MECANISMO CLAVE: Síntesis de Williamson de éteres 478
Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas 479
Resumen: Reacciones de alcoholes 482
Glosario del Capítulo 11 485
Problemas 486

Capítulo 12
Espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas 490

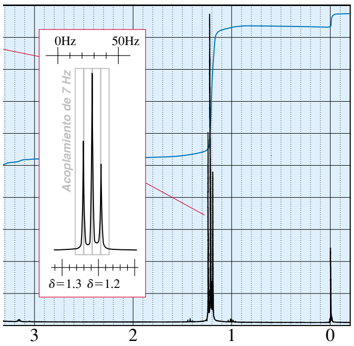
12.1 Introducción 490
12.2 El espectro electromagnético 491
12.3 La región del infrarrojo 492
12.4 Vibraciones moleculares 493
12.5 Vibraciones activas e inactivas en el IR 495
12.6 Registro del espectro infrarrojo 496
12.7 Espectroscopía infrarroja de los hidrocarburos 499
12.8 Absorciones características de los alcoholes y las aminas 504
12.9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos 505
12.10 Absorciones características de los enlaces C—N 511
12.11 Breve resumen de las frecuencias de tensión en el IR 513
12.12 Análisis e interpretación de los espectros de IR (problemas resueltos) 514
12.13 Introducción a la espectrometría de masas 519
12.14 Determinación de la fórmula molecular mediante espectrometría de masas 522
12.15 Modelos de fragmentación en la espectrometría de masas 526
Resumen: Modelos comunes de fragmentación de masas 530
Glosario del Capítulo 12 531
Problemas 533



Capítulo 13
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear 539

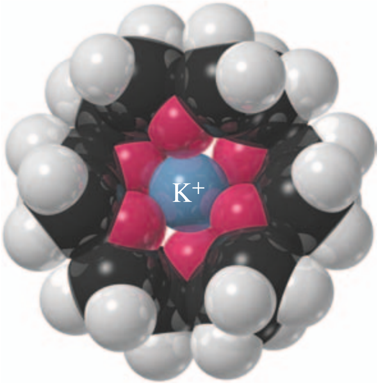
13.1 Introducción 539
13.2 Teoría de la resonancia magnética nuclear 539
13.3 Apantallamiento magnético por parte de los electrones 542
13.4 El espectrómetro de RMN 544
13.5 El desplazamiento químico 545
13.6 El número de señales 552
13.7 El área de los picos 553
13.8 Desdoblamiento espín-espín 556
Estrategias para resolver problemas: Representación de un espectro de RMN 561

13.9 Acoplamientos complejos 565
13.10 Protones no equivalentes según la estereoquímica 568
13.11 Dependencia de la variable tiempo en la espectroscopía de RMN 571
Estrategias para resolver problemas: Interpretación de un espectro de RMN de protón 574
13.12 Espectroscopía de RMN de carbono-13 579
13.13 Interpretación de un espectro de RMN de carbono 584
13.14 Imágenes mediante resonancia magnética nuclear 587
Estrategias para resolver problemas: Problemas de espectroscopía 588
Glosario del Capítulo 13 592
Problemas 593



Capítulo 14
Éteres, epóxidos y sulfuros 600

14.1 Introducción 600
14.2 Propiedades físicas de los éteres 600
14.3 Nomenclatura de los éteres 605
14.4 Espectroscopía de los éteres 608
14.5 La síntesis de Williamson de éteres 610
14.6 Síntesis de éteres mediante alcoximercuriación-desmercuriación 612
14.7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de alcoholes 612
Resumen: Síntesis de éteres 613
14.8 Ruptura de éteres con HBr y HI 613
14.9 Autooxidación de éteres 615
Resumen: Reacciones de éteres 616
14.10 Sulfuros (tioéteres) 616
14.11 Síntesis de epóxidos 619
Resumen: Síntesis de epóxidos 622
14.12 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 622
14.13 Apertura de epóxidos catalizada por bases 625
14.14 Orientación en la apertura de epóxidos 627
14.15 Reacciones de epóxidos con reactivos de Grignard y compuestos organolíticos 629
14.16 Resinas epoxi: el advenimiento de los pegamentos modernos 629
Resumen: Reacciones de epóxidos 631
Glosario del Capítulo 14 632
Problemas 634



éter 18-corona-6 solvatando el K^+

Capítulo 15
Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopía ultravioleta 638

15.1 Introducción 638
15.2 Estabilidad de los dienos 638
15.3 Los sistemas conjugados según la teoría de orbitales moleculares 640
15.4 Los cationes alílicos 644
15.5 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 645
15.6 Control cinético frente a control termodinámico en la adición de HBr a 1,3-butadieno 647
15.7 Radicales alílicos 649
15.8 Los orbitales moleculares del sistema alílico 651
15.9 Configuraciones electrónicas del radical, del catión y del anión alilo 652
15.10 Reacciones de sustitución S_N2 de haluros de alilo y de tosilatos 654
15.11 La reacción de Diels-Alder 655

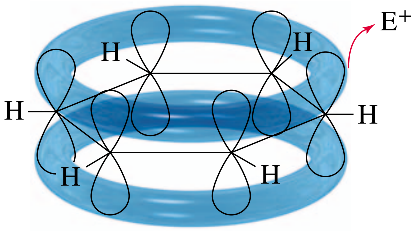
MECANISMO CLAVE: La reacción de Diels-Alder 656
15.12 La reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica 663
15.13 Espectroscopía de absorción ultravioleta 666
Glosario del Capítulo 15 672
Problemas 675

Capítulo 16
Compuestos aromáticos 679

16.1 Introducción: el descubrimiento del benceno 679
16.2 Estructura y propiedades del benceno 679
16.3 Los orbitales moleculares del benceno 684
16.4 El ciclobutadieno según la teoría de orbitales moleculares 686
16.5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos 688
16.6 La regla de Hückel 689
16.7 Derivación de la regla de Hückel de la teoría de orbitales moleculares 691
16.8 Iones aromáticos 692
16.9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 697
16.10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares 702
16.11 Alótropos aromáticos del carbono 704
16.12 Compuestos heterocíclicos fusionados 706
16.13 Nomenclatura de los derivados del benceno 707
16.14 Propiedades físicas del benceno y de sus derivados 709
16.15 Espectroscopía de los compuestos aromáticos 710
Glosario del Capítulo 16 713
Problemas 715

Capítulo 17
Reacciones de compuestos aromáticos 722

17.1 Sustitución electrofílica aromática 722
MECANISMO CLAVE: Sustitución electrofílica aromática 723
17.2 Halogenación del benceno 723
17.3 Nitración del benceno 726
17.4 Sulfonación del benceno 726
17.5 Nitración del tolueno: efecto de la sustitución con grupos alquilo 728
17.6 Sustituyentes activadores *orto* y *para*-orientadores 730
Resumen: Activadores *orto* y *para*-orientadores 733
17.7 Sustituyentes desactivadores *meta*-orientadores 734
Resumen: Desactivadores *meta*-orientadores 737
17.8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero *orto*, *para*-orientadores 737
Resumen: Efectos orientadores de los sustituyentes 739
17.9 Efecto de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática 739
17.10 Alquilación de Friedel-Crafts 742
17.11 Acilación de Friedel-Crafts 746
Resumen: Comparación de la alquilación y acilación de Friedel-Crafts 748
17.12 Sustitución nucleofílica aromática 750
17.13 Reacciones de adición de los derivados del benceno 754
17.14 Reacciones de las cadenas laterales de los derivados del benceno 757
17.15 Reacciones de los fenoles 761
Resumen: Reacciones de los compuestos aromáticos 764
Glosario del Capítulo 17 767
Problemas 769

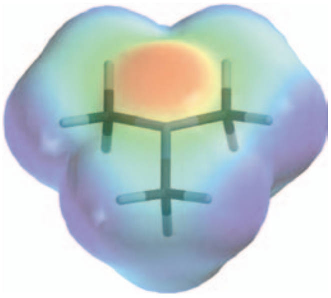


Capítulo 18
Cetonas y aldehídos 774

18.1 Compuestos carbonílicos 774
18.2 Estructura del grupo carbonilo 775
18.3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos 775
18.4 Propiedades físicas de cetonas y aldehídos 778
18.5 Espectroscopía de cetonas y aldehídos 780
18.6 Importancia industrial de cetonas y aldehídos 787
18.7 Revisión de la síntesis de cetonas y aldehídos 787
18.8 Síntesis de cetonas y aldehídos a partir de 1,3-ditianos 791
18.9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos 792
18.10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos 793
18.11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido 793
Resumen: Síntesis de cetonas y aldehídos 795
18.12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica 797
MECANISMO CLAVE: Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 800
18.13 La reacción de Wittig 800
18.14 Hidratación de cetonas y aldehídos 804
18.15 Formación de cianohidrinas 806
18.16 Formación de iminas 807
MECANISMO CLAVE: Formación de iminas 808
18.17 Condensaciones con hidroxilamina e hidrazinas 810
Resumen: Condensación de aminas con cetonas y aldehídos 811
18.18 Formación de acetales 811
MECANISMO CLAVE: Formación de acetales 812
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 815
18.19 El uso de acetales como grupos protectores 817
18.20 Oxidación de aldehídos 818
18.21 Otras reducciones de cetonas y aldehídos 819
Resumen: Reacciones de cetonas y aldehídos 821
Glosario del Capítulo 18 824
Problemas 827

Capítulo 19
Aminas 836

19.1 Introducción 836
19.2 Nomenclatura de las aminas 837
19.3 Estructura de las aminas 839
19.4 Propiedades físicas de las aminas 841
19.5 Basicidad de las aminas 842
19.6 Efectos sobre la basicidad de las aminas 844
19.7 Sales de amonio 846
19.8 Sales de amonio y catalizadores de transferencia de fase 848
19.9 Espectroscopía de las aminas 849
19.10 Reacciones de las aminas con cetonas y aldehídos (revisión) 854
19.11 Sustitución aromática en arilaminas y piridina (revisión) 854
19.12 Alquilación de aminas con haluros de alquilo 858
19.13 Acilación de aminas con cloruros de ácido 859
19.14 Formación de sulfonamidas 861
19.15 Aminas como grupos salientes: la eliminación de Hofmann 862
19.16 Oxidación de aminas. La eliminación de Cope 865



mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

19.17 Reacciones de aminas con ácido nitroso 868
19.18 Reacciones de las sales de diazonio aromáticas 870
Resumen: Reacciones de las aminas 874
19.19 Síntesis de aminas 877
Resumen: Síntesis de aminas 887
Glosario del Capítulo 19 890
Problemas 892

Capítulo 20
Ácidos carboxílicos 900

20.1 Introducción 900
20.2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 900
20.3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 904
20.4 Acidez de los ácidos carboxílicos 906
20.5 Sales de ácidos carboxílicos 909
20.6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos 912
20.7 Espectroscopía de los ácidos carboxílicos 913
20.8 Síntesis de los ácidos carboxílicos 918
Resumen: Síntesis de los ácidos carboxílicos 920
20.9 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados. Sustitución nucleofílica en el grupo acilo 921
20.10 Condensación de los ácidos con los alcoholes: la esterificación de Fischer 922
MECANISMO CLAVE: Esterificación de Fischer 923
20.11 Síntesis y aplicaciones de los cloruros de ácido 925
20.12 Esterificación con diazometano 928
20.13 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas 928
20.14 Reducción de los ácidos carboxílicos 929
20.15 Alquilación de los ácidos carboxílicos para obtener cetonas 931
Resumen: Reacciones de los ácidos carboxílicos 931
Glosario del Capítulo 20 933
Problemas 934

Capítulo 21
Derivados de los ácidos carboxílicos 940

21.1 Introducción 940
21.2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido 941
21.3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos 947
21.4 Espectroscopía de los derivados de ácidos carboxílicos 950
21.5 Interconversión entre los derivados de ácidos mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
MECANISMO CLAVE: Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
21.6 Sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácidos 964
Estrategias para resolver problemas: Propuestas de mecanismos de reacción 965
21.7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos 968
21.8 Reducción de los derivados de ácidos 972
21.9 Reacciones de los derivados de ácidos con reactivos organometálicos 975
21.10 Resumen de la química de los cloruros de ácido 976
21.11 Resumen de la química de los anhídridos de ácido 978
21.12 Resumen de la química de los ésteres 981
21.13 Resumen de la química de las amidas 984
21.14 Resumen de la química de los nitrilos 987
21.15 Tioésteres 988

21.16 Ésteres y amidas del ácido carbónico 990
Glosario del Capítulo 21 992
Problemas 994

Capítulo 22
Sustituciones en alfa, y condensaciones de enoles y de iones enolato 1003

22.1 Introducción 1003
22.2 Enoles e iones enolato 1004
22.3 Halogenación en alfa de cetonas 1007
22.4 Bromación en alfa de ácidos: la reacción de HVZ (Hell-Volhard-Zelinsky) 1012
22.5 Alquilación de iones enolato 1013
22.6 Formación y alquilación de enaminas 1015
22.7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos 1017
MECANISMO CLAVE: Condensación aldólica catalizada por una base 1018
22.8 Deshidratación de aldoles 1020
MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un aldol 1021
22.9 Condensaciones aldólicas cruzadas 1021
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1022
22.10 Ciclaciones aldólicas 1025
22.11 Diseño de síntesis utilizando condensaciones aldólicas 1026
22.12 La condensación de Claisen de ésteres 1027
MECANISMO CLAVE: Condensación de Claisen 1028
22.13 La condensación de Dieckmann: un tipo de ciclación de Claisen 1031
22.14 Condensaciones de Claisen cruzadas 1031
22.15 Síntesis empleando compuestos β-dicarbonílicos 1034
22.16 La síntesis malónica 1036
22.17 La síntesis acetilacética 1039
22.18 Adiciones conjugadas: la reacción de Michael 1042
MECANISMO CLAVE: Adiciones 1,2 y 1,4 1043
22.19 La anillación de Robinson 1046
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1047
Resumen: Adiciones y condensaciones de enolatos 1049
Glosario del Capítulo 22 1051
Problemas 1052

Capítulo 23
Carbohidratos y ácidos nucleicos 1057

23.1 Introducción 1057
23.2 Clasificación de los hidratos de carbono 1058
23.3 Monosacáridos 1059
23.4 Diastereómeros *eritro* y *treo* 1062
23.5 Epímeros 1063
23.6 Estructura cíclica de los monosacáridos 1064
23.7 Anómeros de los monosacáridos. Mutarrotación 1068
23.8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico 1070
23.9 Reducción de los monosacáridos 1072
23.10 Oxidación de los monosacáridos. Los azúcares reductores 1073
23.11 Los azúcares no reductores: formación de glicósidos 1075
23.12 Formación de éteres y ésteres 1078
23.13 Reacciones con fenilhidrazina: formación de osazonas 1080
23.14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff 1081

23.15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer 1081
Resumen: Reacciones de los azúcares 1083
23.16 La prueba de Fischer de la configuración de la glucosa 1085
23.17 Determinación del tamaño del anillo. Escisión de azúcares con ácido peryódico 1088
23.18 Disacáridos 1090
23.19 Polisacáridos 1095
23.20 Ácidos nucleicos: introducción 1098
23.21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos 1100
23.22 La estructura del ácido ribonucleico 1102
23.23 La desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico 1102
23.24 Funciones adicionales de los nucleótidos 1106
Glosario del Capítulo 23 1108
Problemas 1111

Capítulo 24
Aminoácidos, péptidos y proteínas 1114

24.1 Introducción 1114
24.2 Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos 1115
24.3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 1119
24.4 Puntos isoeléctricos y electroforesis 1121
24.5 Síntesis de aminoácidos 1123
Resumen: Síntesis de aminoácidos 1127
24.6 Resolución de los aminoácidos 1128
24.7 Reacciones de los aminoácidos 1129
Resumen: Reacciones de aminoácidos 1131
24.8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas 1132
24.9 Determinación de la estructura de los péptidos 1136
24.10 Síntesis de péptidos en solución 1142
24.11 Síntesis de péptidos en fase sólida 1145
24.12 Clasificación de las proteínas 1151
24.13 Niveles de la estructura de las proteínas 1151
24.14 Desnaturalización de las proteínas 1154
Glosario del Capítulo 24 1156
Problemas 1158

Capítulo 25
Lípidos 1162

25.1 Introducción 1162
25.2 Ceras 1162
25.3 Triglicéridos 1163
25.4 Saponificación de grasas y aceites. Jabones y detergentes 1166
25.5 Fosfolípidos 1170
25.6 Esteroides 1171
25.7 Prostaglandinas 1174
25.8 Terpenos 1175
Glosario del Capítulo 25 1179
Problemas 1180

Capítulo 26
Polímeros sintéticos 1182

26.1 Introducción 1182
26.2 Polímeros de adición 1183
26.3 Estereoquímica de los polímeros 1189
26.4 Control estereoquímico de la polimerización. Catalizadores de Ziegler-Natta 1190
26.5 Gomas naturales y sintéticas 1190
26.6 Copolímeros de dos o más monómeros 1192
26.7 Condensación de polímeros 1192
26.8 Estructura y propiedades de los polímeros 1196
Glosario del Capítulo 26 1198
Problemas 1200

Apéndices

1A Posiciones de absorción de protones en RMN, en varios entornos estructurales 1204
1B Constantes de acoplamiento espín-espín 1205
1C Desplazamientos químicos de ^{13}C en los compuestos orgánicos 1205
2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo 1206
2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales 1209
3 Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los espectros del ultravioleta-visible 1211
4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos 1215
4B Sugerencias para desarrollar síntesis de varios pasos 1218
5 Valores de pK_a de compuestos representativos 1219

Esquemas de Mecanismos y Mecanismos clave

CAPÍTULO 4 Halogenación vía radicales libres 127

CAPÍTULO 6 Bromación alílica 221
La reacción S_N2 225
Inversión de la configuración en las reacciones S_N2 237
La reacción S_N1 239
Racemización en las reacciones S_N1 242
Transposición de hidruro en las reacciones S_N1 244
Transposición de metilo en la reacción S_N1 245
La reacción E1 248
Reordenamientos en la reacción E1 250
La reacción E2 252

CAPÍTULO 7 Deshidrohalogenación a través del mecanismo E2 291
Estereoquímica de la reacción E2 293
Dibromación E2 en la formación de un dibromuro vecinal 297
Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido 300

CAPÍTULO 8 Adición electrofílica a alquenos 315
Adición iónica de HBr a un alqueno 316
Adición radicalaria de HBr a un alqueno 319
Hidratación de un alqueno catalizada por ácidos 323

Oximercuriación de un alqueno 325
Hidroboración de un alqueno 329
Oxidación de un trialquilborano 332
Adición de halógenos a alquenos 339
Formación de halohidrinas 341
Epoxidación de alquenos 344
Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 345

CAPÍTULO 9 Reducción de un alquino con un metal en amoniaco líquido 388
Tautomería ceto-enólica catalizada por ácidos 392

CAPÍTULO 10 Reacciones de Grignard 423
Reducción de un grupo carbonilo con hidruros 432

CAPÍTULO 11 Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1) 458
Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2) 458
Reacción de alcoholes con PBr_3 462
Revisión: Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido 464
La transposición pinacolínica 472
La síntesis de Williamson de éteres 478

CAPÍTULO 14 Ruptura de un éter con HBr 614
Apertura de un epóxido catalizada por ácidos 622
Apertura de un epóxido catalizada por ácidos en una solución alcohólica 623
Apertura de un epóxido catalizada por bases 626

CAPÍTULO 15 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 646
Bromación alílica radicalaria 649
La reacción de Diels-Alder 656

CAPÍTULO 17 Sustitución electrofílica aromática 723
Bromación de benceno 723
Nitración de benceno 726
Sulfonación de benceno 727
Alquilación de Friedel-Crafts 743
Acilación de Friedel-Crafts 747
Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación) 751
Sustitución nucleofílica aromática 753
La reducción de Birch 756

CAPÍTULO 18 Adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo 800
La reacción de Wittig 802
Hidratación de cetonas y aldehídos 804
Formación de cianohidrinas 806
Formación de iminas 808
Formación de acetales 812
Reducción de Wolff-Kishner 821

CAPÍTULO 19 Sustitución electrofílica aromática de la piridina 856
Sustitución nucleofílica aromática de la piridina 857
Acilación de una amina con un cloruro de ácido 859
Eliminación de Hofmann 863
Eliminación de Cope de un óxido de amina 867
Diazoación de una amina 868
Transposición de Hofmann 886

CAPÍTULO 20 Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo de un éster 922
Esterificación de Fischer 923
Esterificación con diazometano 928

CAPÍTULO 21 Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
Transformación de un cloruro de ácido en un anhídrido 959
Transformación de un cloruro de ácido en un éster 960
Transformación de un cloruro de ácido en una amida 960
Transformación de un anhídrido de ácido en un éster 961
Transformación de un anhídrido de ácido en una amida 961
Transformación de un éster en una amida (amonólisis de un éster) 962
Transesterificación 967
Saponificación de un éster 968
Hidrólisis de una amida en medio básico 970
Hidrólisis de una amida en medio ácido 971
Hidrólisis catalizada por una base de un nitrilo 972
Reducción de un éster por un hidruro 973
Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard 975

CAPÍTULO 22 Sustitución en alfa 1003
Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (condensación) 1003
Sustitución de un enolato en un éster (condensación) 1004
Tautomería ceto-enólica catalizada por una base 1004
Tautomería ceto-enólica catalizada por un ácido 1005
Halogenación promovida por una base 1008
Pasos finales de la reacción del haloformo 1009
Halogenación catalizada por un ácido 1011
Condensación aldólica catalizada por una base 1018
Condensación aldólica catalizada por un ácido 1020
Deshidratación de un aldol 1021
Condensación de Claisen 1028
Adiciones 1,2 y 1,4 1043

CAPÍTULO 23 Formación de un hemiacetal cíclico 1064
Epimerización de la glucosa catalizada por una base 1071
Reordenamientos enodiol catalizados por una base 1072

CAPÍTULO 26 Polimerización radicalaria 1185
Polimerización catiónica 1186
Polimerización aniónica 1188

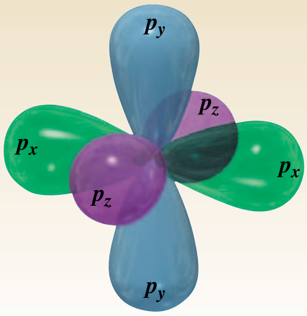
Soluciones de los problemas seleccionados A1

Créditos de las fotografías CF1

Índice I1

CAPÍTULO 1

Introducción y revisión

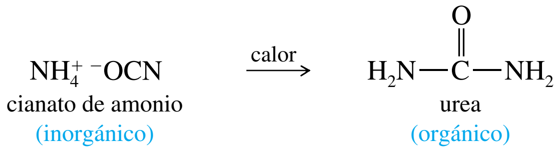


1.1 Los orígenes de la química orgánica

La definición moderna de **química orgánica** es *la química de los compuestos de carbono*. ¿Qué tiene de especial el carbono que hay una rama de la química que se dedica a él? Al contrario que otros elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una gran variedad de otros elementos. Las cadenas y anillos de átomos de carbono son tan variadas que se puede formar una variedad interminable de moléculas. Esta diversidad de los compuestos de carbono es la base para la vida en la Tierra. Los seres vivos están formados de compuestos orgánicos complejos con funciones estructurales, químicas o genéticas.

El término **orgánico** literalmente significa «derivado de los organismos vivos». Originalmente, la ciencia de la química orgánica era el estudio de los compuestos que se extraían de los organismos vivos o productos naturales. Compuestos tales como azúcar, urea, levadura, ceras y aceites vegetales eran considerados «orgánicos» y se aceptó el **Vitalismo** como teoría que explicaba su origen: la creencia en que los productos naturales necesitaban una «fuerza vital» para ser creados. Por tanto, la química orgánica era el estudio de los compuestos que tenían esa fuerza vital. La química inorgánica era el estudio de los gases, rocas, minerales y de los compuestos que se podían obtener a partir de ellos.

En el siglo XIX, la experimentación demostró que los compuestos orgánicos se podían sintetizar a partir de compuestos inorgánicos. En 1828, el químico alemán Friedrich Wöhler convirtió el cianato de amonio, obtenido a partir de amoniaco y ácido ciánico, en urea simplemente calentando el cianato en ausencia de oxígeno.



La urea también proviene de los seres vivos y se creía que contenía la fuerza vital, a pesar de que el cianato de amonio es inorgánico y por tanto, según aquella creencia, no poseía la fuerza vital. Algunos químicos sostenían que esa fuerza vital provenía de las manos de Wöhler, pero la mayoría reconocieron la posibilidad de sintetizar compuestos orgánicos a partir de compuestos inorgánicos. También se llevaron a cabo otras síntesis, por lo que la teoría de la fuerza vital se descartó.

Desde que el Vitalismo se descartó a comienzos del siglo XIX, se podría pensar que esta idea habría ya desaparecido, pero estaríamos equivocados, ya que el Vitalismo hoy forma parte de la mentalidad de las personas que creen que los productos «naturales» (derivados de las plantas) son diferentes y más saludables que aquellos compuestos exactamente iguales, «artificiales», que han sido sintetizados.

Como químicos, sabemos que los compuestos derivados de las plantas y los compuestos sintetizados son idénticos. La única diferencia es el contenido en ^{14}C: los compuestos sintetizados a partir de derivados del petróleo tienen menor contenido del isótopo radioactivo ^{14}C,

El corazón artificial Jarvik 7 está compuesto en gran parte de materiales orgánicos sintéticos.

ya que este isótopo ha ido desapareciendo con el tiempo. Los compuestos derivados de las plantas, al haber sido sintetizados recientemente a partir del CO_2 del aire, tienen un contenido más elevado en ^{14}C. Algunos suministradores importantes de productos químicos dan los análisis de los isótopos para confirmar que los «productos naturales» que distribuyen tienen mayor contenido en ^{14}C y son derivados de las plantas. Estos sofisticados análisis dan un aspecto de alta tecnología al Vitalismo del siglo XXI.

A pesar de que los compuestos orgánicos no necesitan una fuerza vital, todavía se diferencian de los compuestos inorgánicos. La característica que distingue a los compuestos orgánicos es que *todos* contienen uno o más átomos de carbono. Pero no todos los compuestos que contienen carbono son orgánicos, sustancias tales como: diamante, grafito, dióxido de carbono, cianato de amonio y carbonato de sodio son compuestos derivados de minerales, y tienen propiedades características de los compuestos inorgánicos. No obstante, la mayoría de los millones de compuestos que contienen carbono se clasifican como orgánicos.

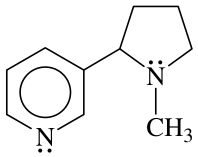
Uno de los efectos de la nicotina es incrementar la concentración de una sustancia química en el sistema de estímulos cerebrales. La liberación de esta sustancia química hace que los fumadores se sientan bien y refuerza la necesidad de fumar.

Una de las razones por las que los químicos sintetizan derivados de compuestos orgánicos complejos como la morfina es descubrir nuevas sustancias que mantengan sus propiedades útiles (analgesia) pero no las propiedades indeseables (adicción).

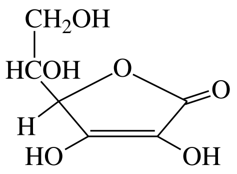
Nosotros mismos estamos compuestos en gran parte por moléculas orgánicas y nos alimentamos de compuestos orgánicos. Las proteínas de nuestra piel, los lípidos de las membranas de nuestras células, el glucógeno de nuestro hígado y el DNA del núcleo de nuestras células son compuestos orgánicos. Nuestros cuerpos también están regulados y son defendidos por compuesto orgánicos complejos.

Los químicos han aprendido a diseñar y sintetizar muchas de estas moléculas complejas. Los productos sintéticos se utilizan como productos farmacéuticos, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras. La mayoría de los avances más importantes en medicina se debe actualmente a los avances en química orgánica. Así, se sintetizan nuevos productos farmacéuticos para combatir enfermedades y se obtienen nuevos polímeros para elaborar dispositivos ortopédicos con los que sustituir órganos dañados. La química orgánica ha cerrado el ciclo, comenzó con el estudio de los compuestos derivados de «órganos» y ahora nos proporciona los productos farmacéuticos y materiales que necesitamos para salvar o reemplazar esos órganos.

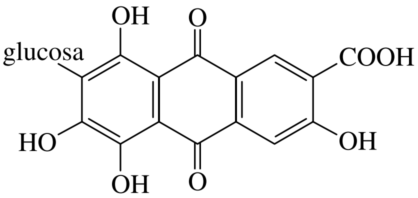
nicotina



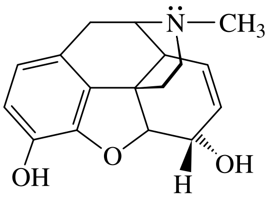
vitamina C



carmín



morfina



A continuación daré cuatro ejemplos de compuestos orgánicos aislados de organismos vivos: el tabaco contiene nicotina, un alcaloide que crea adicción; los escaramujos contienen vitamina C, esencial para prevenir el escorbuto; el carmín proviene de las cochinillas, insectos que suelen estar en las chumberas, y las adormideras contienen morfina, sustancia que mitiga el dolor pero provoca adicción.

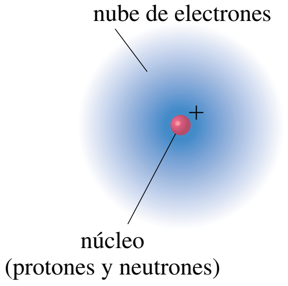
1.2 Principios de la estructura atómica

Antes de comenzar el estudio de la química orgánica, se han de revisar algunos principios básicos. Muchos de los conceptos de estructura atómica y molecular son cruciales para entender la estructura y el enlace de los compuestos orgánicos.

1.2A Estructura del átomo

Los átomos están formados por protones, neutrones y electrones. Los protones están cargados positivamente y se encuentran, junto con los neutrones (sin carga), en el núcleo. Los electrones contienen una carga negativa de la misma magnitud que la carga positiva de los protones y se encuentran en el espacio que rodea al núcleo (Figura 1.1). Los protones y los neutrones tienen una masa parecida, aproximadamente unas 1800 veces la masa de un electrón. A pesar de que prácticamente toda la masa del átomo está concentrada en el núcleo, son los electrones los que participan en los enlaces químicos y en las reacciones.

Cada elemento se caracteriza por el número de protones que tiene en el núcleo (número atómico). El número de neutrones normalmente es parecido al número de protones, pero este número de neutrones puede variar. Los átomos que tienen el mismo número de protones pero diferente número de neutrones se llaman **isótopos**. Por ejemplo, el átomo de carbono más común es el que tiene seis protones y seis neutrones en el núcleo; su número másico (suma de protones y de neutrones) es 12, por lo que lo escribimos con el símbolo ^{12}C. Aproximadamente el 1% de los átomos de carbono tienen 7 neutrones y su número másico es 13, simbolizado por ^{13}C. Una fracción muy pequeña de átomos de carbono tiene ocho neutrones, por lo que su número másico es 14. El ^{14}C es un isótopo radioactivo, con un periodo de semidesintegración (tiempo que tarda una determinada masa de ese isótopo en desintegrarse y perder la mitad de su masa) de 5 730 años. Este tiempo de desintegración del ^{14}C se utiliza para determinar la edad de los materiales orgánicos de hasta unos 50 000 años de antigüedad.



▲ **Figura 1.1**
El átomo tiene un denso núcleo, cargado positivamente, rodeado de una nube de electrones.

1.2B Estructura electrónica del átomo

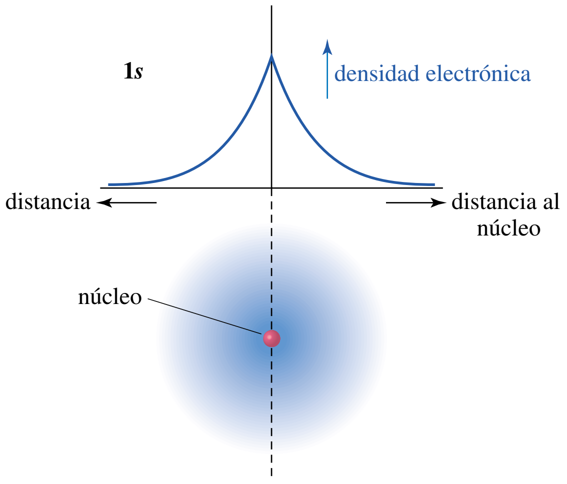
Las propiedades químicas de un elemento se determinan por el número de protones de su núcleo y el correspondiente número de electrones que hay alrededor del núcleo. Los electrones forman enlaces y determinan la estructura de las moléculas resultantes. Debido a que los electrones son muy pequeños y están en movimiento, se comportan simultáneamente como partículas y como ondas.

Los electrones que se encuentran moviéndose alrededor del núcleo se encuentran en **orbitales**. El principio de incertidumbre de Heisenberg dice que nunca se puede determinar con exactitud dónde se encuentra el electrón; sin embargo, se puede determinar la **densidad electrónica**, la probabilidad de encontrar al electrón en una determinada zona del orbital. Por tanto, un orbital es un estado de energía permitido para un electrón, con una función de probabilidad asociada que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio.

Los orbitales atómicos se agrupan en «capas» o niveles diferentes a distintas distancias del núcleo. Cada capa se identifica por un número cuántico principal n, siendo $n = 1$ para la capa de menor energía (la que está más próxima al núcleo). Al aumentar n, las capas están más alejadas del núcleo, tienen una energía más alta y pueden contener más electrones. La mayoría de los elementos más comunes de los compuestos orgánicos se encuentran en las dos primeras filas (periodos) de la tabla periódica, lo que indica que sus electrones se encuentran en las dos primeras capas de electrones. La primera capa ($n = 1$) puede alojar dos electrones y la segunda capa ($n = 2$) puede alojar ocho.

La primera capa de electrones contiene solamente el orbital 1s. Todos los orbitales s tienen simetría esférica, lo cual quiere decir que son no direccionales. La densidad electrónica del orbital 1s se representa en la Figura 1.2. Se puede observar que la densidad electrónica es más alta en las proximidades del núcleo y va disminuyendo exponencialmente según va aumentando la distancia al núcleo. Se podría comparar el orbital 1s con una cápsula de algodón, donde la semilla representaría el núcleo. La densidad del algodón es mayor en los lugares próximos a la semilla y su densidad va disminuyendo según se va alejando del núcleo.

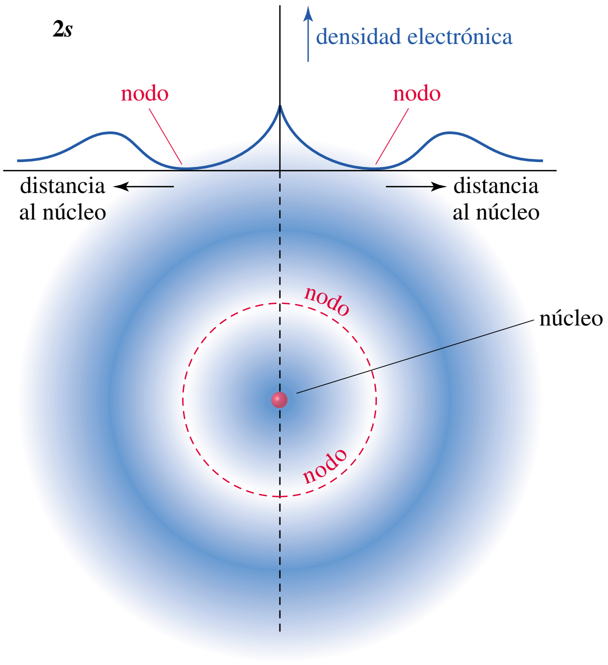
La segunda capa de electrones consta de orbitales 2s y 2p. El orbital 2s posee simetría esférica igual que el 1s, pero su densidad electrónica no es una simple función exponencial. El orbital 2s tiene una densidad electrónica más pequeña en las proximidades del



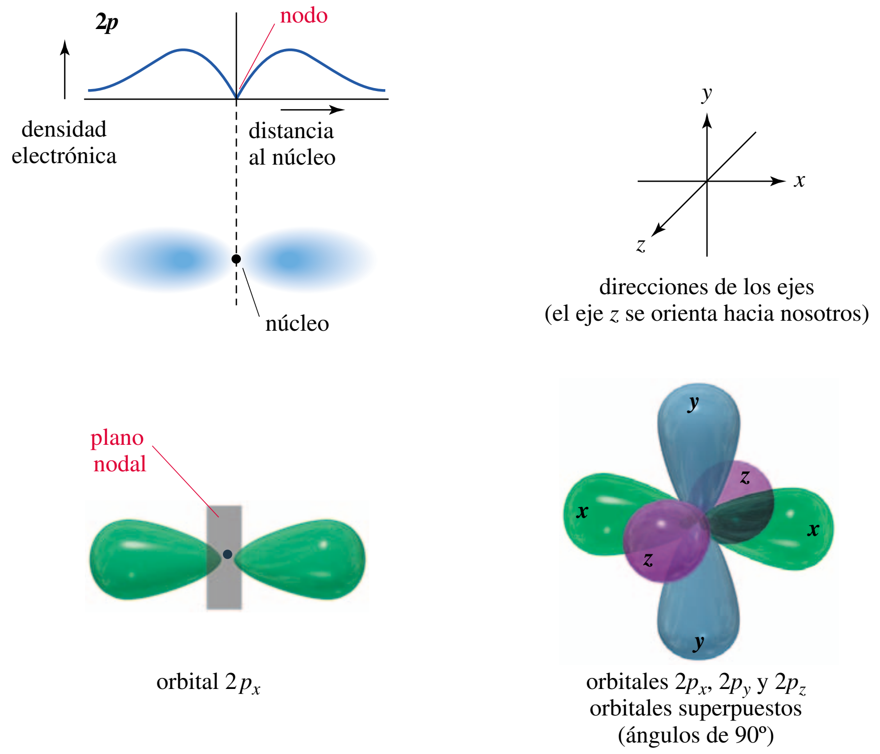
▶ Figura 1.2
Gráfico y diagrama del orbital atómico 1*s*. La densidad electrónica es más alta cerca del núcleo y disminuye exponencialmente al aumentar la distancia al núcleo en cualquier dirección.

núcleo, ya que la mayor parte de la densidad electrónica está más alejada, más allá de una zona de densidad electrónica nula llamada **nodo**. Como la densidad electrónica del orbital 2*s* cerca del núcleo es menor que en el caso del orbital 1*s*, el orbital 2*s* tiene energía más alta. La Figura 1.3 muestra una representación gráfica del orbital 2*s*.

Además del orbital 2*s*, la segunda capa también contiene tres orbitales atómicos 2*p*, orientados cada uno de ellos en las tres direcciones del espacio. Estos tres orbitales reciben el nombre $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, según su orientación a lo largo de los ejes *x*, *y* o *z*. Los orbitales 2*p* tienen una energía ligeramente superior a la de los orbitales 2*s*, debido a que la localización media de los electrones en los orbitales 2*p* se sitúa a una distancia más alejada del núcleo. Cada orbital *p* consta de dos lóbulos, uno a cada lado del núcleo, con un **plano nodal** en el núcleo. El plano nodal es una región (plana) del espacio que incluye el núcleo y tiene una densidad electrónica nula. Los tres orbitales 2*p* únicamente difieren en sus orientaciones espaciales, por lo que tienen la misma energía. Los orbitales que tienen la misma cantidad de energía reciben el nombre de **orbitales degenerados**. La Figura 1.4 muestra las formas de los tres orbitales atómicos 2*p* degenerados.



▶ Figura 1.3
Los orbitales 2*s* tienen una pequeña región de densidad electrónica elevada próxima al núcleo, pero la mayor parte de la densidad electrónica está alejada del núcleo, más allá del nodo o región de densidad electrónica cero.



◀ **Figura 1.4**
Orbitales $2p$. Hay tres orbitales $2p$, orientados unos con respecto a los otros perpendicularmente. Se nombran según su orientación a lo largo del eje *x, y* o *z*.

El *principio de exclusión de Pauli* dice que un orbital como máximo puede alojar dos electrones, de forma que sus espines estén apareados. La primera capa (un orbital $1s$) puede alojar dos electrones. La segunda capa (un orbital $2s$ y tres orbitales $2p$) puede alojar ocho electrones y la tercera capa (un orbital $3s$, tres orbitales $3p$ y cinco orbitales $3d$) puede alojar 18 electrones.

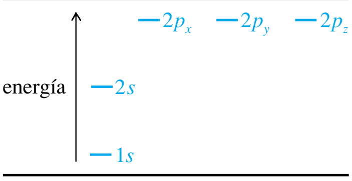
1.2C Configuraciones electrónicas de los átomos

Aufbau significa «construir» en alemán, y el *principio de aufbau* explica cómo establecer la configuración electrónica de un átomo en su estado fundamental (el de mayor estabilidad). Se comienza con el orbital de energía más baja y se van llenando ordenadamente de menor a mayor energía hasta que se han colocado todos los electrones. La Tabla 1.1 muestra las configuraciones electrónicas en estado fundamental de todos los elementos que forman parte de los dos primeros periodos de la tabla periódica.

TABLA 1.1 Configuraciones electrónicas de los elementos del primer y segundo periodo

Elemento	Configuración	Electrones de valencia
H	$1s^1$	1
He	$1s^2$	2
Li	$1s^2 2s^1$	1
Be	$1s^2 2s^2$	2
B	$1s^2 2s^2 2p_x^1$	3
C	$1s^2 2s^2\ 2p_x^1\ 2p_y^1$	4
N	$1s^2 2s^2 2p_x^1\ 2p_y^1\ 2p_z^1$	5
O	$1s^2 2s^2 2p_x^2\ 2p_y^1\ 2p_z^1$	6
F	$1s^2 2s^2 2p_x^2\ 2p_y^2\ 2p_z^1$	7
Ne	$1s^2 2s^2 2p_x^2\ 2p_y^2\ 2p_z^2$	8

Posiciones relativas de las energías de los orbitales



Detalle de la tabla periódica

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	gases nobles (VIII)
H							He
Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar

▶ Figura 1.5
Primeras tres filas de la tabla periódica. La organización de la tabla periódica se debe al alojamiento de los electrones en los orbitales por orden creciente de energía. Para estos elementos representativos, el número de la columna corresponde al número de electrones de valencia.

El carbonato de litio, una sal de litio, es un antidepresivo que se utiliza para tratar el problema psiquiátrico conocido como manía. La manía está caracterizada por comportamientos tales como alteraciones del humor, sentimientos de grandeza, obsesiones y dificultad para dormir. No se sabe cómo actúa el carbonato de litio cuando estabiliza el humor de este tipo de pacientes.

En la Tabla 1.1 se ilustran dos conceptos adicionales. Los **electrones de valencia** son los electrones que se encuentran en la capa más externa. El carbono tiene cuatro electrones de valencia, el nitrógeno cinco y el oxígeno seis. El helio tiene dos electrones de valencia y el neón tiene ocho, lo que corresponde, respectivamente, a la primera capa de valencia y a la segunda capa de valencia llenas. En general (para los elementos representativos), la columna o número de grupo de la tabla periódica corresponde al número de electrones de valencia (Figura 1.5). El hidrógeno y el litio tienen un electrón de valencia y los dos se encuentran en la primera columna (grupo IA) de la tabla periódica. El carbono tiene cuatro electrones de valencia y está en el grupo IVA de la tabla periódica.

Observad en la Tabla 1.1 que los electrones de valencia tercero y cuarto del carbono no están apareados, ocupan orbitales separados. A pesar de que el principio de exclusión de Pauli dice que dos electrones pueden ocupar el mismo orbital, los electrones se repelen uno a otro, y el apareamiento requiere energía adicional. La **regla de Hund** afirma que cuando hay dos o más orbitales de la misma energía, los electrones preferentemente se alojan en orbitales *diferentes* antes que aparearse en un mismo orbital. El primer electrón $2p$ (caso del boro) se coloca en un orbital $2p$, el segundo (caso del carbono) en un orbital diferente y el tercero (caso del nitrógeno) se coloca en el último orbital $2p$. El cuarto, quinto y sexto electrón $2p$ se aparearán, respectivamente, con los tres primeros electrones.

PROBLEMA 1.1

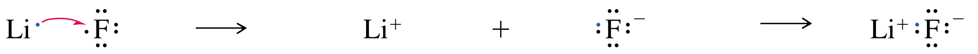
Escriba las configuraciones electrónicas de los elementos de la tercera fila que se muestra en la tabla periódica parcial de la Figura 1.5

1.3 La formación del enlace: la regla del octeto

En 1915, G. N. Lewis propuso varias teorías nuevas para describir cómo se enlazaban los átomos unos a otros para formar moléculas. Una de esas teorías afirma que una capa llena de electrones es especialmente estable y que *los átomos transfieren o comparten electrones para que de esa forma las capas se llenen de electrones*. Una capa llena de electrones tiene la configuración de un gas noble como el He, Ne o Ar. A este principio se le dio el nombre de la **regla del octeto** porque una capa llena implica ocho electrones de valencia para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

1.3A Enlace iónico

Hay dos formas en las que los átomos pueden interaccionar para adquirir configuraciones de gas noble. Algunas veces los átomos adquieren configuraciones de gas noble transfiriendo electrones de un átomo a otro. Por ejemplo, el litio tiene un electrón más en su configuración que el helio, y el fluor tiene un electrón menos que la configuración del neón; el litio pierde fácilmente sus electrones de valencia y el fluor los gana fácilmente:



transferencia de un electrón — configuración del He — configuración del Ne — enlace iónico

La transferencia de un electrón da a cada uno de los elementos la configuración de gas noble. Los iones resultantes tienen cargas opuestas y se atraen uno a otro formando un **enlace iónico**. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de grandes estructuras cristalinas en vez de moléculas individuales. El enlace iónico es muy frecuente en los compuestos inorgánicos, pero bastante inusual en los orgánicos.

1.3B Enlace covalente

El **enlace covalente**, en el que se comparten electrones en lugar de transferirse, es la forma más habitual de enlace en los compuestos orgánicos. El hidrógeno, por ejemplo, necesita un segundo electrón para conseguir la configuración del gas noble helio. Si dos átomos de hidrógeno se unen y forman un enlace, «comparten» sus dos electrones y cada átomo tiene dos electrones en su capa de valencia.

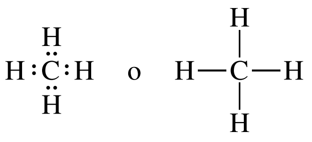
H· + H· ⟶ H:H cada H comparte dos electrones
(configuración del He)

El enlace covalente se estudiará con más detalle en el Capítulo 2.

1.4 Estructuras de Lewis

Una forma de simbolizar el enlace en una molécula covalente consiste en usar **estructuras de Lewis**. En una estructura de Lewis cada electrón de valencia se simboliza por un punto. Un par de electrones de enlace se simboliza por un par de puntos o por una línea (—). Se ha de intentar que todos los átomos tengan sus propias configuraciones de gas noble: dos electrones en el caso del hidrógeno y octetos para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

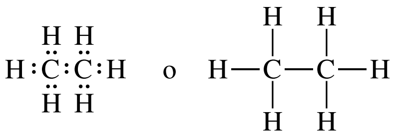
Considere, por ejemplo, la estructura de Lewis del metano (CH_4):



metano

El carbono contribuye con cuatro electrones de valencia y cada hidrógeno aporta uno, dando un total de ocho electrones. Todos estos ocho electrones rodean al carbono dando lugar a un octeto y cada átomo de hidrógeno comparte dos de los electrones.

La estructura de Lewis para el etano (C_2H_6) es más compleja:



etano

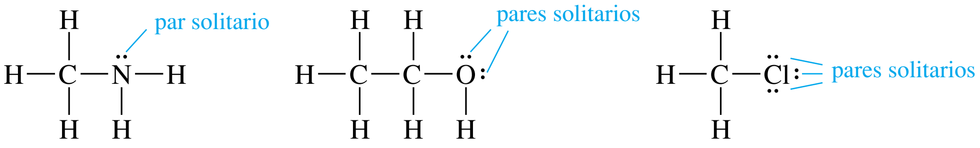
Una vez más, se han colocado los electrones de valencia (14) y se han distribuido de forma que cada átomo de carbono quede rodeado por ocho electrones y cada hidrógeno por dos. La única estructura posible para el etano es la que se ha mostrado anteriormente, con los dos átomos de carbono compartiendo un par de electrones y cada átomo de hidrógeno compartiendo dos con uno de los carbonos. La estructura del etano muestra las características más importantes del carbono (su habilidad para formar enlaces fuertes carbono-carbono).

Los electrones de la capa de valencia que *no* son compartidos entre dos átomos reciben el nombre de **electrones no enlazantes**. Un par de electrones no enlazantes a menudo también es conocido como un **par solitario**. Los átomos de oxígeno, de nitrógeno y los halógenos (F, Cl, Br, I) normalmente tienen electrones no enlazantes en sus compuestos

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las estructuras de Lewis son la forma de representar los enlaces en química orgánica. Aprender a representarlas de forma rápida y correctamente será muy útil a lo largo de este curso.

estables. Estos pares solitarios de electrones no enlazantes ayudan a determinar la reactividad de sus compuestos. Las estructuras de Lewis siguientes muestran un par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno de la metilamina y dos pares solitarios en el átomo de oxígeno del etanol. Los átomos de los halógenos normalmente tienen tres pares solitarios, como se muestra en la estructura del clorometano.



metilamina etanol clorometano

Una estructura de Lewis correcta debería mostrar los pares solitarios de electrones. Los químicos orgánicos a menudo dibujan estructuras de Lewis omitiendo la mayoría o todos los pares solitarios de electrones. Éstas no son estructuras correctas de Lewis porque uno se ha de imaginar el número de electrones no enlazantes.

PROBLEMA 1.2

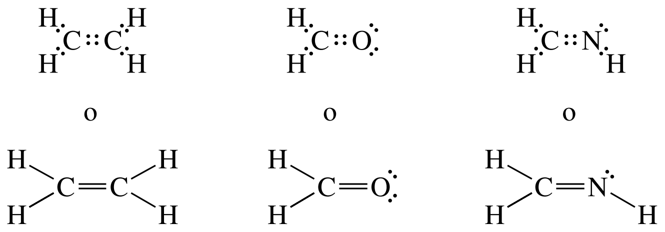
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos:

(a) amoniaco, NH_3
(b) agua, H_2O
(c) ión hidronio, H_3O^+
(d) propano, C_3H_8
(e) etilamina, $CH_3CH_2NH_2$
(f) dimetil éter, CH_3OCH_3
(g) fluoroetano, CH_3CH_2F
(h) 2-propanol, $CH_3CH(OH)CH_3$
(i) borano, BH_3
(j) trifluoruro de boro, BF_3

Explique qué es inusual en el enlace de los compuestos (i) y (j).

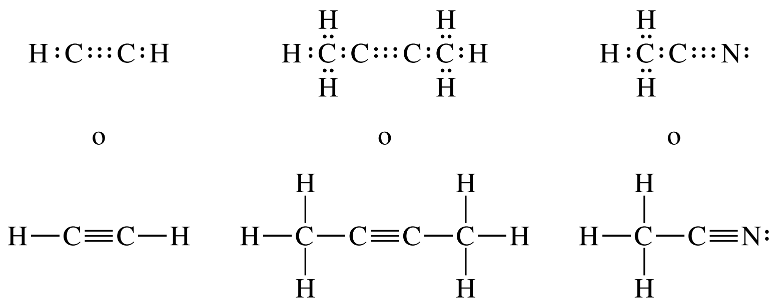
1.5 Enlace múltiple

Al representar las estructuras de Lewis en la Sección 1.4, se pusieron un par de electrones entre cada dos átomos. La compartición de un par de electrones entre dos átomos se conoce como **enlace sencillo**. Muchas moléculas comparten con sus átomos adyacentes dos o incluso tres pares de electrones; cuando se comparten dos pares se da el nombre de **enlace doble** y cuando se comparten tres pares se da el nombre de **enlace triple**. El etileno (C_2H_4) es un compuesto orgánico con un doble enlace. Cuando se representan las estructuras de Lewis para el etileno, la única forma de conseguir que los dos átomos de carbono tengan octetos es mediante la compartición de dos pares de electrones. El ejemplo siguiente muestra compuestos orgánicos con dobles enlaces. En cada caso, se comparten cuatro electrones (dos pares) entre dos átomos para formar octetos. Una doble línea (═) simboliza el doble enlace.


etileno formaldehído metanimina

El acetileno, cuando se combina con el oxígeno, arde con una llama intensa que tiene diversas aplicaciones. Se puede utilizar para soldar las piezas de un puente bajo el agua o para reparar las tuberías de un oleoducto en Siberia.

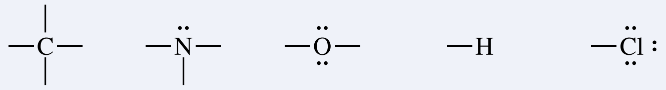
El acetileno (C_2H_2) tiene un triple enlace. Su estructura de Lewis muestra los tres pares de electrones entre los dos átomos de carbono para que formen un octeto. Una línea triple (≡) simboliza el triple enlace.



acetileno | dimetilacetileno | acetonitrilo

Todas estas estructuras de Lewis muestran que el carbono normalmente forma cuatro enlaces en compuestos orgánicos neutros. El nitrógeno generalmente forma tres enlaces y el oxígeno dos. El hidrógeno y los halógenos normalmente forman un enlace. El número de enlaces que normalmente puede formar un átomo se conoce como **valencia**. El carbono es tetravalente, el nitrógeno trivalente, el oxígeno divalente, y el hidrógeno y los halógenos monovalentes. Si se recuerda el número usual de enlaces de estos elementos, se podrán escribir estructuras orgánicas con mucha facilidad. Si una estructura se representa de forma que cada átomo tenga el número de enlaces que le corresponden, la estructura de Lewis será correcta.

RESUMEN **Modelos de enlace más frecuentes (sin carga)**



	carbono	nitrógeno	oxígeno	hidrógeno	halógenos
valencia:	4	3	2	1	1
pares solitarios:	0	1	2	0	3

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Estos «números de enlaces usuales» pueden ser sencillos o estar combinados en dobles y triples enlaces. Por ejemplo, los tres enlaces del nitrógeno podrían corresponder a tres enlaces sencillos, a un enlace sencillo y uno doble, o a un triple enlace (:N≡N:). En los problemas hay que considerar todas las posibilidades.

PROBLEMA 1.3

Escriba la estructura de Lewis para cada una de las siguientes fórmulas moleculares:

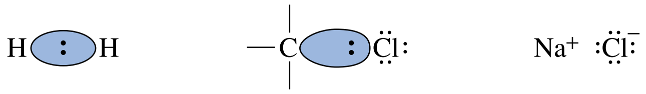
(a) N_2 **(b)** HCN **(c)** HONO
(d) CO_2 **(e)** H_2CNH **(f)** HCO_2H
(g) C_2H_3Cl **(h)** HNNH **(i)** C_3H_6
(j) C_3H_4 (dos dobles enlaces) **(k)** C_3H_4 (un triple enlace)

PROBLEMA 1.4

Rodee con un círculo los pares solitarios (pares de electrones no enlazantes) en las estructuras representadas en el Problema 1.3.

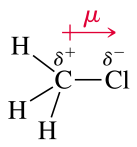
1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace

Un enlace cuyos electrones están igualmente compartidos por los dos átomos recibe el nombre de **enlace covalente no polar**. El enlace en la molécula de H_2 y el enlace C—C en el etano son enlaces covalentes no polares. En la mayoría de enlaces entre dos elementos diferentes los electrones del enlace están atraídos de forma diferente por cada uno de los dos núcleos. Cuando la compartición del par de electrones del enlace no es igual para los dos átomos, a este enlace se le conoce como **enlace covalente polar.**

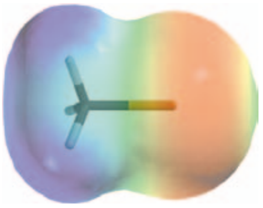


enlace covalente no polar | enlace covalente polar | enlace iónico

▶ Figura 1.6
El clorometano contiene un enlace polar carbono-cloro con una carga negativa parcial en el cloro y una carga positiva parcial en el carbono. El mapa de potencial electrostático muestra una región roja (rica en electrones) alrededor de la carga negativa parcial y una región azul (pobre en electrones) alrededor de la carga positiva parcial. El resto de colores indican valores intermedios de potencial electrostático.



clorometano


clorometano

Cuando el carbono se enlaza al cloro, por ejemplo, los electrones de enlace son atraídos más fuertemente hacia el átomo de cloro, por lo que el átomo de carbono adquirirá una pequeña carga positiva parcial y el átomo de cloro esa misma cantidad de carga pero de signo negativo. La Figura 1.6 muestra el enlace polar carbono-cloro del clorometano. Nosotros simbolizaremos la polaridad de enlace por una flecha que tenga como origen la carga positiva del enlace polar, y sobre este origen un signo positivo. La polaridad de un enlace se mide por su **momento dipolar** (μ), definido por el producto de la carga (separación de las cargas δ^+ y δ^-) y la longitud del enlace. El símbolo δ^+ significa «una pequeña cantidad de carga positiva» y el símbolo δ^- «una pequeña cantidad de carga negativa».

La Figura 1.6 también muestra un **mapa de potencial electrostático (MPE)** para el clorometano, que usa colores para representar la distribución de la carga calculada en una molécula. El rojo indica regiones ricas en electrones y el azul regiones pobres en electrones. El naranja, amarillo y verde indican niveles intermedios de potencial electrostático. En el clorometano, la región roja muestra la carga negativa parcial del cloro y la región azul indica la carga positiva parcial de los átomos de carbono y de hidrógeno.

A menudo se usan las **electronegatividades** como guía para predecir si un determinado enlace será polar y la dirección del momento dipolar. La escala de electronegatividad de Pauling, la que comúnmente utilizan los químicos orgánicos, se basa en las propiedades del enlace y es muy útil para predecir la polaridad de los enlaces covalentes. Los elementos con electronegatividades más altas atraen con más fuerza a los electrones de enlace. No obstante, en un enlace entre dos átomos diferentes, el átomo con la electronegatividad más alta es el extremo negativo del dipolo. La Figura 1.7 muestra las electronegatividades de Pauling para algunos de los elementos importantes de los compuestos orgánicos.

Obsérvese que la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a lo largo de la tabla periódica. El nitrógeno, el oxígeno y los halógenos son más electronegativos que el carbono; el sodio, el litio y el magnesio son menos electronegativos. La electronegatividad del hidrógeno es parecida a la del carbono, por lo que el enlace C—H normalmente se considera no polar. La polaridad de los enlaces y de las moléculas se tratará con más detalle en la Sección 2.9.

PROBLEMA 1.5

Haga uso de las electronegatividades para predecir los momentos dipolares de los siguientes enlaces:
(a) C—Cl **(b)** C—O **(c)** C—N **(d)** C—S **(e)** C—B
(f) N—Cl **(g)** N—O **(h)** N—S **(i)** N—B **(j)** B—Cl

H 2.2						
Li 1.0	Be 1.6	B 1.8	C 2.5	N 3.0	O 3.4	F 4.0
Na 0.9	Mg 1.3	Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2
K 0.8						Br 3.0
						I 2.7

▶ Figura 1.7
Electronegatividades de algunos de los elementos que se encuentran en los compuestos orgánicos.

1.7 Cargas formales

En los enlaces polares, las cargas parciales (δ^+ y δ^-) de los átomos del enlace son *reales*. Las **cargas formales** proporcionan un método de seguimiento de los electrones, pero pueden corresponder o no a cargas reales. En la mayoría de los casos, si la estructura de Lewis muestra que un átomo tiene una carga formal, quiere decir que tiene parte de esa carga. El concepto de carga formal ayuda a determinar qué átomos tienen mayor cantidad de carga en una molécula y ver que hay átomos cargados en moléculas que son neutras globalmente.

Para calcular las cargas formales, hay que contar cuántos electrones contribuyen a la carga de cada átomo y comparar ese número con el número de electrones de valencia que hay en el átomo neutro y aislado (dado por el número de grupo en la tabla periódica). Los electrones que contribuyen a la carga de un átomo son:

1. *Todos* sus electrones no compartidos (no enlazantes).
2. *La mitad* de los electrones (enlazantes) que comparte con otros átomos, o un electrón de cada par de enlace.

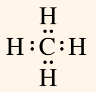
La carga formal de un átomo determinado puede ser calculada mediante la fórmula:

$$\text{carga formal (CF)} = [\text{número de grupo}] - [\text{electrones no enlazantes}] - \tfrac{1}{2}[\text{electrones compartidos}]$$

PROBLEMA RESUELTO 1.1

Calcule la carga formal (CF) de cada átomo de las estructuras siguientes:

(a) Metano (CH_4)

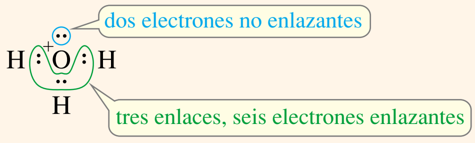


SOLUCIÓN

Cada átomo de hidrógeno del metano tiene un par enlazante de electrones (dos electrones compartidos). La mitad de los dos electrones compartidos es un electrón de valencia y es lo que el hidrógeno necesita para ser neutro. Los átomos de hidrógeno con un enlace son neutros formalmente: $CF = 1 - 0 - 1 = 0$.

El átomo de carbono tiene cuatro pares de electrones enlazantes (ocho electrones). La mitad de los ocho electrones compartidos, esto es, cuatro electrones son los que el carbono (grupo IVA) necesita para ser neutro. El carbono es formalmente neutro cuando tiene cuatro enlaces: $CF = 4 - 0 - \frac{1}{2}(8) = 0$.

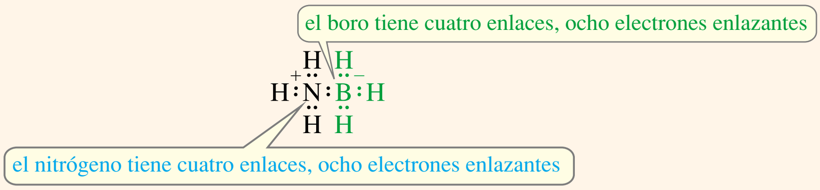
(b) Ión hidronio, H_3O^+



SOLUCIÓN

Cuando se representa la estructura de Lewis para este ión, se utilizan ocho electrones: seis del oxígeno y tres de los hidrógenos, menos uno porque el ión tiene una carga positiva. Cada hidrógeno tiene un enlace y es formalmente neutro. El oxígeno está rodeado por un octeto, con seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. La mitad de los electrones enlazantes más todos los electrones no enlazantes contribuyen a la carga: $6/2 + 2 = 5$; pero el oxígeno (grupo VIA) necesita seis electrones de valencia para ser neutro, por este motivo, el átomo de oxígeno tiene una carga formal de $+1$: $CF = 6 - 2 - \frac{1}{2}(6) = +1$.

(c) $H_3N{-}BH_3$



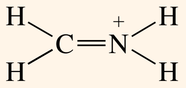
SOLUCIÓN

Éste es un compuesto neutro donde los átomos individuales están cargados formalmente. La estructura de Lewis muestra que tanto el nitrógeno como el boro tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Los dos átomos, boro y nitrógeno, tienen 8/2 = 4 electrones que contribuyen a sus cargas. El nitrógeno (grupo V) necesita cinco electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es +1. El boro (grupo III) sólo necesita tres electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es −1.

$$\text{Nitrógeno:} \quad CF = 5 - 0 - \tfrac{1}{2}(8) = +1$$

$$\text{Boro:} \quad CF = 3 - 0 - \tfrac{1}{2}(8) = -1$$

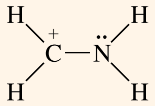
(d) $[H_2CNH_2]^+$



SOLUCIÓN

En esta estructura, tanto el carbono como el nitrógeno tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Con cuatro enlaces, el carbono es formalmente neutro; no obstante, el nitrógeno es del grupo V, por lo que su carga positiva formal es: CF = 5 − 0 − 4 = +1.

Este compuesto también podría ser representado con la siguiente estructura de Lewis:



En esta estructura, el átomo de carbono tiene tres enlaces con seis electrones enlazantes que, si se dividen entre dos, 6/2 = 3, se observa que el carbono tiene un electrón menos de los cuatro que necesita para ser neutro formalmente: $CF = 4 - 0 - \tfrac{1}{2}(6) = +1$.

El nitrógeno tiene seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. Si se hace el cálculo 6/2 + 2 = 5, se observa que el nitrógeno es neutro en esta segunda estructura:

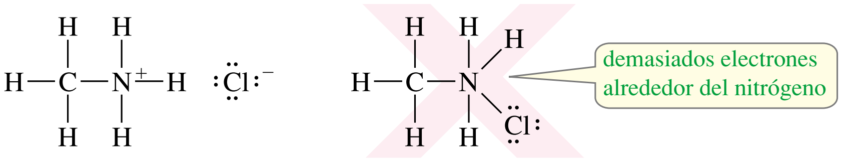
$$CF = 5 - 2 - \tfrac{1}{2}(6) = 0$$

El significado de estas dos estructuras de Lewis se discute en la Sección 1.9.

La mayoría de los compuestos orgánicos sólo contienen un número pequeño de elementos bastante comunes, normalmente con el octeto de electrones completo. La tabla resumen de la página siguiente indica la naturaleza de los enlaces más habituales, utilizando líneas para representar los pares de electrones enlazantes. Utilice estas reglas de cálculo de las cargas formales para comprobar las cargas que se dan en las estructuras. Si las estructuras se entienden bien, será fácil representar los compuestos orgánicos y sus iones de forma rápida y correcta.

1.8 Estructuras iónicas

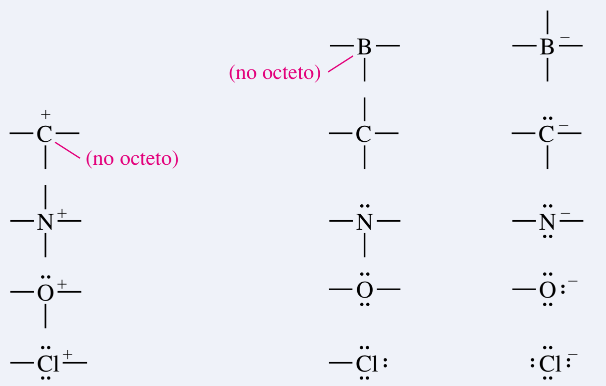
Algunos compuestos orgánicos contienen enlaces iónicos. Por ejemplo, la estructura del cloruro de metilamonio (CH_3NH_3Cl) no se puede representar si solamente se utilizan enlaces covalentes; esto requeriría que el nitrógeno tuviese cinco enlaces, lo que implicaría diez electrones en la capa de valencia. La estructura correcta contiene un ión cloruro enlazado iónicamente al resto de la estructura.



cloruro de metilamonio   no se puede representar mediante enlaces covalentes

RESUMEN **Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos**

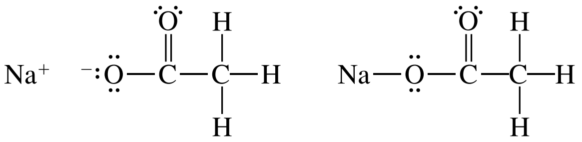
Átomo	*Electrones de valencia*	*Cargado positivamente*	*Neutro*	*Cargado negativamente*
B	3			
C	4			
N	5			
O	6			
halógeno	7			



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Esta tabla es muy importante. Haz un número de problemas suficientes como para familiarizarte con estos modelos de enlace, tal que puedas saber cuándo otros modelos son incorrectos o bien inusuales.

Algunas moléculas se pueden representar tanto en forma covalente como iónica. Por ejemplo, el acetato de sodio ($NaOCOCH_3$) se puede representar tanto con un enlace covalente como con un enlace iónico entre el sodio y el oxígeno. Como el sodio normalmente forma enlaces iónicos con el oxígeno (NaOH), la estructura con enlace iónico es la que se prefiere. En general, los enlaces entre átomos con gran diferencia de electronegatividad (2 o más) normalmente se representan como compuestos iónicos.



más común   menos común

PROBLEMA 1.6

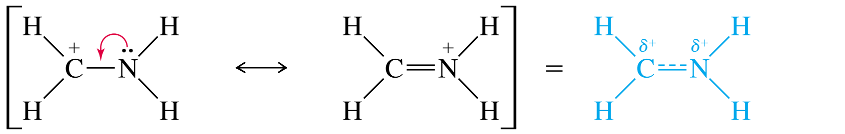
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos e iones, diciendo cuál es su carga formal apropiada:

(a) $[CH_3OH_2]^+$
(b) NH_4Cl
(c) $(CH_3)_2NH_2Cl$
(d) $NaOCH_3$
(e) $^+CH_3$
(f) $^-CH_3$
(g) $NaBH_4$
(h) $NaBH_3CN$
(i) $(CH_3)_2O—BF_3$
(j) $[HONH_3]^+$
(k) $KOC(CH_3)_3$
(l) $[H_2C{=}OH]^+$

1.9 Resonancia

1.9A Híbridos de resonancia

Algunas de las estructuras de los compuestos no es adecuado representarlas mediante una sola estructura de Lewis. Cuando son posibles dos o más estructuras de enlace de valencia, que difieren sólo en la colocación de los electrones, la molécula suele mostrar características de las dos estructuras. A estas estructuras diferentes se las conoce como **estructuras de resonancia** o **formas resonantes,** ya que no son compuestos diferentes, sino formas diferentes de representar el mismo compuesto. La molécula real se dice que corresponde a un **híbrido de resonancia** de sus formas resonantes. En el Problema resuelto 1.1(d) se mostró cómo el ión $[H_2CNH_2]^+$ se podía representar por cualquiera de las siguientes formas de resonancia:



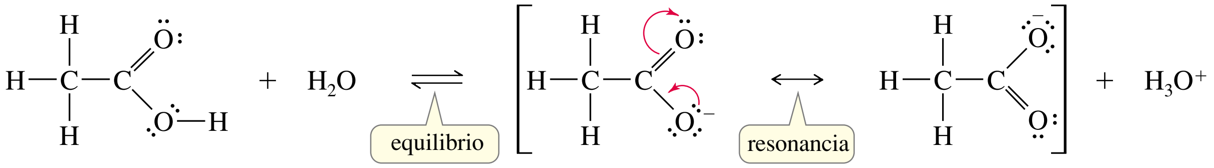
formas resonantes

representación combinada (híbrido de resonancia)

La estructura real de este ión es un híbrido de resonancia de las dos estructuras. En la molécula real, la carga positiva esta **deslocalizada** (extendida) entre el átomo de carbono y el de nitrógeno. En la forma resonante de la izquierda, la carga positiva está en el carbono, pero el carbono no tiene un octeto. Los electrones no enlazantes del nitrógeno se pueden mover por el enlace (tal como indica la flecha roja) dando una segunda estructura con un doble enlace entre el nitrógeno que tiene carga positiva y el carbono que posee un octeto. La representación combinada de las dos formas de resonancia en una sola representación da lugar a una carga compartida entre el nitrógeno y el carbono.

El extender la carga positiva sobre dos átomos hace que el ión sea más estable que en el caso de que la carga positiva estuviera localizada solamente sobre el carbono o sobre el nitrógeno. Se dice que este catión está **estabilizado por resonancia**. La resonancia es más importante cuando permite que una carga esté deslocalizada entre dos o más átomos, como en el ejemplo mencionado.

La estabilización por resonancia desempeña un papel crucial en la química orgánica, especialmente en la química de compuestos que tienen dobles enlaces. Se usará frecuentemente el concepto de resonancia a lo largo de este curso. Por ejemplo, la acidez del ácido acético (*véase* abajo) se incrementa por efecto de la resonancia. Cuando el ácido acético pierde un protón, el ión acetato resultante tiene una carga negativa deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno. Cada átomo de oxígeno posee la mitad de la carga negativa y su deslocalización estabiliza el ión. Cada uno de los enlaces carbono-oxígeno es intermedio entre un enlace doble y un enlace sencillo, por lo que se dice que su *orden de enlace* es de $1\frac{1}{2}$.

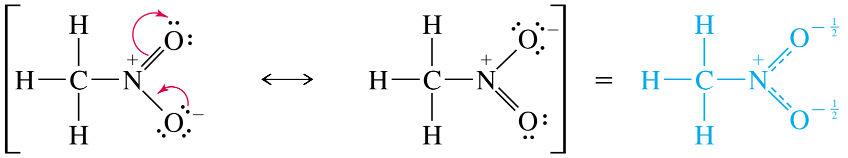


ácido acético

ión acetato

Se usará una sola flecha con doble punta entre las formas de resonancia (a menudo puestas entre corchetes) para indicar que la estructura real es un híbrido de las estructuras de Lewis representadas. Por otra parte, un equilibrio se representará por dos flechas con sentidos opuestos.

Algunas moléculas sin carga también tienen estructuras de resonancia estabilizadas con la misma carga formal positiva y negativa. Se pueden representar dos estructuras de Lewis para el nitrometano (CH_3NO_2), pero las dos estructuras tienen una caga positiva formal en el nitrógeno y una carga negativa en uno de los oxígenos. Por tanto, el nitrometano tiene una carga positiva en el átomo de nitrógeno y una carga negativa extendida por igual sobre los dos átomos de oxígeno. Los enlaces N—O están entre un enlace sencillo y uno doble, tal como se indica en la representación combinada siguiente:



formas de resonancia

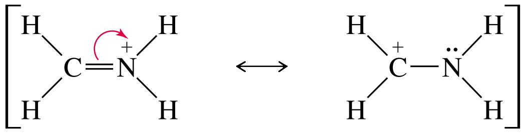
representación combinada

Recuerde que las formas de resonancia individuales no existen como especies químicas independientes. La molécula no «resuena» entre esas estructuras, es un híbrido con

características de ambas estructuras. Una analogía sería una mula, que es un híbrido de un caballo y un burro. La mula no «resuena» entre parecerse a un caballo o a un burro; simplemente es una mula, con el amplio dorso de un caballo y las grandes orejas de un burro.

1.9B Contribución mayor o menor de las formas resonantes al híbrido de resonancia

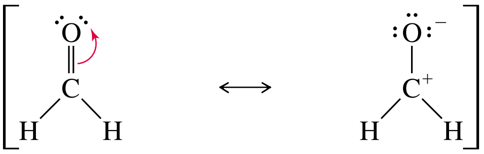
Dos o más estructuras de Lewis correctas para un mismo compuesto pueden o no representar distribuciones de electrones de igual energía. A pesar de que formas de resonancia separadas no existen, se pueden estimar sus energías relativas como si existieran. La mayoría de las formas de resonancia estables son representaciones más cercanas de la molécula real que las menos estables. Las dos formas de resonancia del apartado anterior, para el ión acetato, tienen enlaces similares e idéntica energía. Lo mismo se puede decir para las dos formas de resonancia del nitrometano. Las formas de resonancia siguientes, por el contrario, tienen enlaces diferentes.



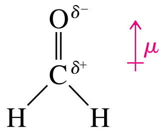
contribuyente mayor contribuyente menor

Las estructuras anteriores no tienen la misma energía estimada. La primera estructura tiene la carga positiva en el nitrógeno. La segunda tiene la carga positiva en el carbono, y el átomo de carbono no posee un octeto completo. La primera estructura es más estable ya que tiene un enlace adicional y todos los átomos tienen octetos completos. Muchos iones estables tienen una carga positiva en el átomo de nitrógeno con cuatro enlaces (*véase* la tabla resumen de la página 13). A la forma de resonancia más estable se la conoce como la **contribuyente mayor** y a la forma menos estable como la **contribuyente menor**. La estructura del compuesto real se parece más al contribuyente mayor que al contribuyente menor.

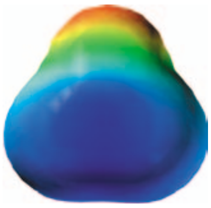
Muchas moléculas orgánicas tienen contribuyentes de resonancia mayor y menor. El formaldehído ($H_2C{=}O$) se puede representar con una carga negativa en el oxígeno, equilibrada por una carga positiva en el carbono. Esta forma de resonancia polar tiene mayor energía estimada que la estructura con doble enlace, porque tiene separación de cargas, menos enlaces y un átomo de carbono cargado positivamente con un octeto incompleto. La estructura con cargas separadas es solamente un contribuyente menor, pero ayuda a explicar por qué el enlace C═O del formaldehído es muy polar, con una carga positiva parcial en el carbono y una carga negativa parcial en el oxígeno. El mapa de potencial electrostático (MPE) también muestra una región rica en electrones (rojo) alrededor del oxígeno y una región pobre en electrones (azul) alrededor del carbono en el formaldehído.



todos los átomos con octetos completos, no hay separación de cargas (contribuyente mayor) — carbono sin octeto completo, separación de cargas (contribuyente menor)



momento dipolar



MPE del formaldehído

Cuando se representan las formas de resonancia, se intenta dibujar estructuras que sean lo más bajas posible en energía. Las mejores candidatas son las que tienen un número máximo de octetos y el máximo número de enlaces. Además, las estructuras tienen que tener la mínima cantidad de separación de cargas.

Sólo los electrones pueden estar deslocalizados. Al contrario que los electrones, los núcleos no pueden estar deslocalizados, deben permanecer en el mismo lugar, con las mismas distancias de enlace y los mismos ángulos en todos los contribuyentes a la resonancia. Las reglas generales siguientes serán útiles para representar estructuras de resonancias.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para comparar las formas de resonancia se pueden utilizar los siguientes criterios, comenzando por el más importante:

1. Tantos octetos como sea posible.
2. Tantos enlaces como sea posible.
3. Si hay carga negativa se coloca en los átomos electronegativos.
4. La menor separación de cargas posible.

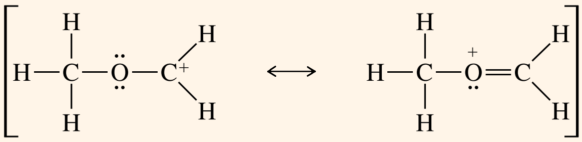
1. Todas las estructuras de resonancia deben ser estructuras de Lewis válidas para el compuesto.
2. Sólo se puede cambiar la posición de los electrones de una estructura a otra (los electrones de los dobles enlaces y pares solitarios son los que se cambian con más frecuencia). El núcleo no se puede cambiar de posición y los ángulos de enlace han de ser los mismos.
3. El número de electrones desapareados (si hay alguno) debe permanecer igual. La mayoría de los compuestos estables no tienen electrones desapareados y todos los electrones deben permanecer apareados en todas las estructuras de resonancia.
4. El contribuyente mayor a la resonancia es el que tiene menor energía.
   Los buenos contribuyentes generalmente tienen todos los octetos satisfechos, con el máximo número de enlaces covalentes que sea posible y con una separación de cargas lo menor posible. Las cargas negativas son más estables en los átomos más electronegativos.
5. La estabilización por resonancia es más importante cuando sirve para deslocalizar una carga entre dos o más átomos.

PROBLEMA RESUELTO 1.2

Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras tienen contribuyentes mayores y menores, o si tienen la misma energía.

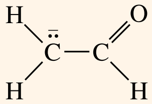
(a) $[CH_3OCH_2]^+$

SOLUCIÓN

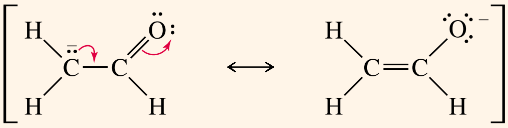


contribuyente menor   contribuyente mayor

La primera estructura (menor) tiene un átomo de carbono con sólo seis electrones a su alrededor. La segunda estructura (mayor) tiene octetos en todos los átomos y un enlace adicional.

(b) 

SOLUCIÓN

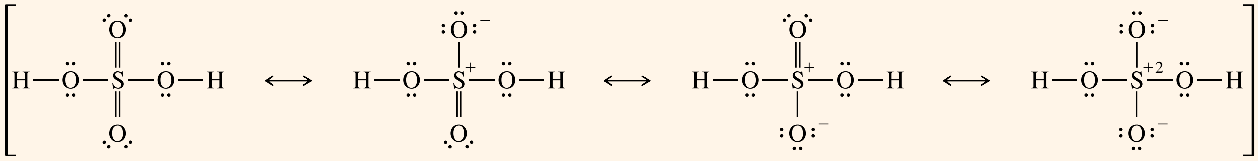


contribuyente menor   contribuyente mayor

Las dos estructuras tienen octetos en el átomo de oxígeno y en el de carbono, y tienen el mismo número de enlaces. La primera estructura tiene la carga negativa en el carbono y la segunda la tiene en el oxígeno. El oxígeno es más electronegativo que el carbono, por lo tanto, la segunda estructura es el contribuyente mayor.

(c) H_2SO_4

SOLUCIÓN



La primera estructura, con más enlaces y menor separación de carga, es posible porque el azufre es un elemento de la tercera fila de la tabla periódica con orbitales *d* accesibles, lo que le da la posibilidad de expandir aparentemente su octeto. Por ejemplo, el SF_6 es un compuesto estable con 12 electrones alrededor del azufre. Sin embargo, algunos cálculos teóricos sugieren que la última estructura representada, con octetos en todos los átomos, podría ser la contribuyente mayor a la resonancia. No se puede predecir siempre el contribuyente mayor de un híbrido de resonancia.

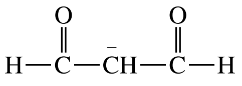
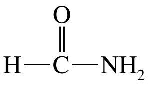
PROBLEMA 1.7

Represente las formas de resonancia importantes de las siguientes moléculas e iones:

(a) CO_3^{2-} **(b)** NO_3^- **(c)** NO_2^- **(d)** $H_2C{=}CH{-}CH_2^+$
(e) $H_2C{=}CH{-}CH_2^-$ **(f)** SO_4^{2-} **(g)** $[CH_3C(OCH_3)_2]^+$

PROBLEMA 1.8

Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras son las contribuyentes mayores y menores a la resonancia, o si tienen la misma energía.

(a) $[H_2CNO_2]^-$ **(b)** $H_2C{=}CH{-}NO_2$ **(c)** $[H_2COH]^+$
(d) H_2CNN **(e)** $[H_2CCN]^-$ **(f)** $H_2N{-}\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH{-}NH_2$
(g)  **(h)** 

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se representan formas de resonancia para iones, observe cómo se puede deslocalizar la carga entre varios átomos. Intente colocar una carga negativa sobre elementos electronegativos como el oxígeno y el nitrógeno. Intente, así mismo, colocar una carga positiva sobre todos los carbonos que sea posible, pero especialmente sobre los átomos que puedan alojar la carga positiva y tener un octeto completo; por ejemplo, el oxígeno (con tres enlaces) o el nitrógeno (con cuatro enlaces).

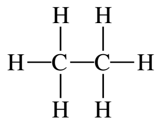
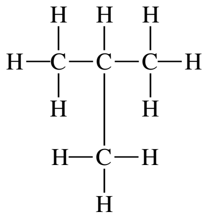
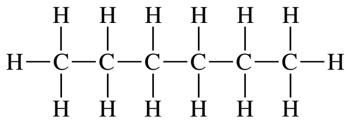
1.10 Fórmulas estructurales

Los químicos orgánicos utilizan varias clases de fórmulas para representar los compuestos orgánicos. Algunas de estas fórmulas incluyen una notación específica que requiere una explicación. Las **fórmulas estructurales** indican qué átomos están enlazados a otros. Hay dos tipos de fórmulas estructurales: las estructuras de Lewis completas y las fórmulas estructurales condensadas. Además, hay varias formas de representar fórmulas estructurales condensadas. Según se ha visto, una estructura de Lewis simboliza un par de electrones enlazantes como un par de puntos o como una línea (—). Los pares solitarios de electrones se muestran como pares de puntos.

1.10A Fórmulas estructurales condensadas

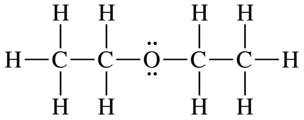
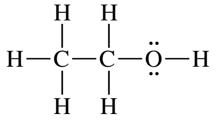
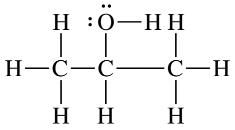
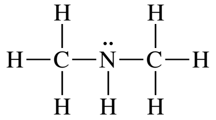
Las **fórmulas estructurales condensadas** (Tabla 1.2) se representan sin mostrar todos los enlaces individuales. En una estructura condensada, cada átomo central se representa junto a los átomos a los que está enlazado. Los átomos enlazados a un átomo central a menudo se escriben a continuación del átomo central (CH_3CH_3 en lugar de $H_3C{-}CH_3$) incluso aunque no sea el orden del verdadero enlace. En muchos casos, si hay dos o más grupos idénticos, se puede utilizar un paréntesis y un subíndice para representar a todos estos grupos. Los electrones no enlazantes raramente se representan en las fórmulas estructurales condensadas.

TABLA 1.2 Ejemplos de fórmulas estructurales condensadas

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
etano		CH_3CH_3
isobutano		$(CH_3)_3CH$
n-hexano		$CH_3(CH_2)_4CH_3$

(continúa en la página siguiente)

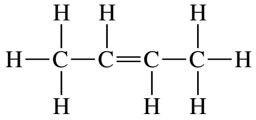
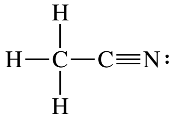
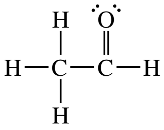
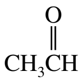
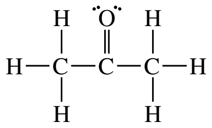
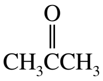
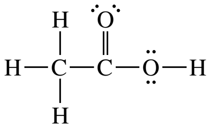
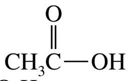
TABLA 1.2 *(continuación)*

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
dietil éter		$CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o $CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$ o $(CH_3CH_2)_2O$
etanol		CH_3CH_2OH
alcohol isopropílico		$(CH_3)_2CHOH$
dimetilamina		$(CH_3)_2NH$

Cuando se escribe una fórmula estructural condensada para un compuesto que contiene enlaces dobles o triples, los enlaces múltiples con frecuencia se representan igual que en las estructuras de Lewis. La Tabla 1.3 muestra ejemplos de fórmulas estructurales condensadas que contienen enlaces múltiples. Observe que el grupo —CHO de un aldehído y el grupo —COOH de un ácido carboxílico se enlazan de forma diferente a como sugiere la notación condensada.

Como se puede observar en las Tablas 1.2 y 1.3, la diferencia entre una fórmula estructural de Lewis completa y una fórmula estructural condensada puede ser confusa. Los químicos con frecuencia representan las fórmulas con algunas partes condensadas y otras

TABLA 1.3 Fórmulas estructurales condensadas para dobles y triples enlaces

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
2-buteno		$CH_3CHCHCH_3$ o $CH_3CH{=}CHCH_3$
acetonitrilo		CH_3CN o $CH_3C{\equiv}N$
acetaldehído		CH_3CHO o 
acetona		CH_3COCH_3 o 
ácido acético		CH_3COOH o  o CH_3CO_2H

completamente desarrolladas. El estudiante debería trabajar con las diferentes formas de representar las fórmulas para entender su significado.

PROBLEMA 1.9

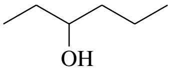
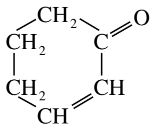
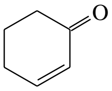
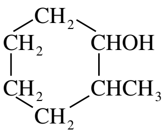
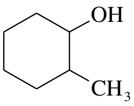
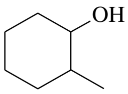
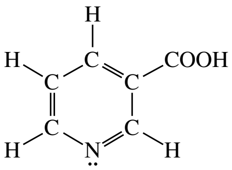
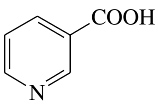
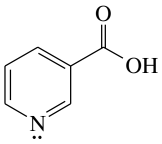
Represente las estructuras de Lewis completas para las siguientes fórmulas estructurales condensadas:

(a) $CH_3(CH_2)_3CH(CH_3)_2$ **(b)** $(CH_3)_2CHCH_2Cl$ **(c)** $CH_3CH_2COCHCH_2$
(d) CH_3CH_2CHO **(e)** CH_3COCN **(f)** $(CH_3)_3CCOOH$ **(g)** $(CH_3CH_2)_2CO$

1.10B Fórmulas lineoangulares

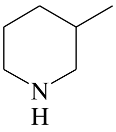
Otra forma de representar las estructuras orgánicas es la **fórmula lineoangular**, algunas veces llamada **estructura esquelética** o de barras. Las fórmulas lineoangulares con frecuencia se usan en los compuestos cíclicos y muy ocasionalmente en los lineales. En una fórmula lineoangular, los enlaces están representados por líneas y los átomos de carbono vienen dados por los vértices o puntos de encuentro de dos líneas, o el punto del principio o final de la línea en el caso de los extremos. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se escriben con su símbolo, pero los átomos de hidrógeno frecuentemente no se simbolizan a no ser que vayan unidos a elementos que se han simbolizado. Se supone que cada átomo de carbono tiene los suficientes átomos de hidrógeno para que el total de sus enlaces sea cuatro. Los electrones no enlazantes raramente se representan. La Tabla 1.4 muestra algunos ejemplos de estas representaciones lineoangulares.

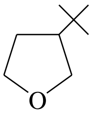
TABLA 1.4 Ejemplos de representaciones lineoangulares

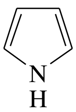
Compuesto	Estructura condensada	Fórmula lineoangular
hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	
2-hexeno	$CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$	
3-hexanol	$CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH_2CH_3$	
2-ciclohexenona		
2-metilciclohexanol		 o 
ácido nicotínico (vitamina, también llamada niacina)		 o 

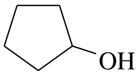
PROBLEMA 1.10

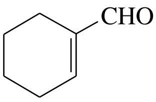
Escriba la estructura de Lewis correspondiente a las siguientes estructuras lineoangulares:

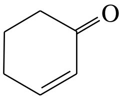
(a) 

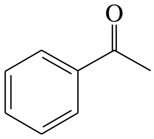
(b) 

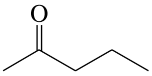
(c) 

(d) 

(e) 

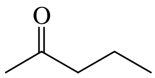
(f) 

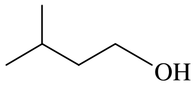
(g) 

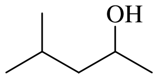
(h) 

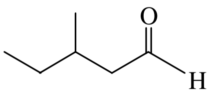
PROBLEMA 1.11

Represente las fórmulas estructurales condensadas correspondientes a las siguientes estructuras lineoangulares:

(a)


(b)


(c)


(d)


1.11 Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas

Antes de poder escribir las posibles fórmulas estructurales de un compuesto, se necesita saber su fórmula molecular. La **fórmula molecular** simplemente informa del número de átomos de cada elemento que hay en una molécula de un compuesto. Por ejemplo, la fórmula molecular del 1-butanol es $C_4H_{10}O$.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

1-butanol, fórmula molecular $C_4H_{10}O$

Cálculo de la fórmula empírica Las fórmulas moleculares se pueden determinar mediante un proceso que consta de dos pasos. El primer paso es la determinación de la **fórmula empírica**, o relación relativa entre los elementos presentes en la molécula. Suponga, por ejemplo, que en un compuesto desconocido, por análisis elemental cuantitativo, se encontró que contenía un 40.00% de carbono y un 6.67% de hidrógeno. La masa restante, 53.33%, se supone que era oxígeno. Para pasar esos números a una fórmula empírica, se puede seguir un procedimiento simple:

1. Suponga que la muestra contiene 100 g, por lo que los valores porcentuales dan el número de gramos de cada elemento. Dividiendo el número de gramos de cada elemento por la masa atómica se obtiene el número de moles de ese átomo en los 100 g de muestra.
2. Divida cada uno de los números de moles obtenidos en el paso anterior por el número más pequeño y redondee a la cifra entera más próxima. Este paso ha de conducir a la relación existente, expresada en números enteros, entre los elementos de la molécula.

Para el compuesto desconocido, con los datos anteriores y siguiendo los pasos indicados, se obtendrían los siguientes resultados:

$$\frac{40.0\text{ g C}}{12.0\text{ g/mol}} = 3.33\text{ mol C}; \quad \frac{3.33\text{ mol}}{3.33\text{ mol}} = 1$$

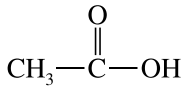
$$\frac{6.67\text{ g H}}{1.01\text{ g/mol}} = 6.60\text{ mol H}; \quad \frac{6.60\text{ mol}}{3.33\text{ mol}} = 1.98 \cong 2$$

$$\frac{53.3\text{ g O}}{16.0\text{ g/mol}} = 3.33\text{ mol O}; \quad \frac{3.33\text{ mol}}{3.33\text{ mol}} = 1$$

En el primer cálculo se divide el número de gramos de carbono por 12, el número de gramos de hidrógeno por 1 y el número de gramos de oxígeno por 16. Se comparan los resultados dividiendo todos los valores obtenidos por el número más pequeño, 3.33. El resultado final da una relación de un átomo de carbono por dos de hidrógeno y uno de oxígeno. Este resultado nos dice que la fórmula empírica es $C_1H_2O_1$ o CH_2O, que muestra solamente la relación de los elementos. La fórmula molecular puede ser un múltiplo cualquiera de la fórmula empírica, porque cualquier múltiplo también tiene la misma relación numérica entre los átomos de sus elementos. Fórmulas moleculares posibles son CH_2O, $C_2H_4O_2$, $C_3H_6O_3$, $C_4H_8O_4$, etc.

Cálculo de la fórmula molecular ¿Cómo se sabe cuál es la fórmula molecular correcta? Se puede elegir el verdadero múltiplo de la fórmula empírica cuando se conoce la masa molecular. Las masas moleculares de una sustancia se pueden determinar por métodos como el *descenso crioscópico* o el *aumento ebulloscópico* de un disolvente cuando contiene la sustancia desconocida a una concentración molal. Si el compuesto es volátil, se puede convertir en gas y utilizar su volumen para determinar el número de moles por la *ley de los gases ideales*. En la actualidad existen métodos entre los que se incluye la *espectrometría de masas*, que será tratada en el Capítulo 11.

Para el ejemplo anterior (fórmula empírica: CH_2O) supondremos que la masa molecular es aproximadamente 60. La masa de una unidad de CH_2O es 30, por lo que el compuesto contendrá el doble número de átomos. La fórmula molecular será $C_2H_4O_2$. Este compuesto podría ser el ácido acético.



ácido acético, $C_2H_4O_2$

En los Capítulos 12, 13 y 15 se usarán técnicas espectroscópicas para determinar la estructura completa de un compuesto una vez que se conozca su fórmula molecular.

PROBLEMA 1.12

Escriba la fórmula empírica y la fórmula molecular a partir de los análisis elementales siguientes. En cada caso, proponga al menos una estructura que corresponda a la fórmula molecular.

	C	*H*	*N*	*Cl*	*PM*(*)
(a)	40.0%	6.67%	0	0	90
(b)	32.0%	6.67%	18.7%	0	75
(c)	37.2%	7.75%	0	55.0%	64
(d)	38.4%	4.80%	0	56.8%	125

(*) Peso molecular.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Si un análisis elemental no suma el 100%, el porcentaje que falta se supone que es de oxígeno.

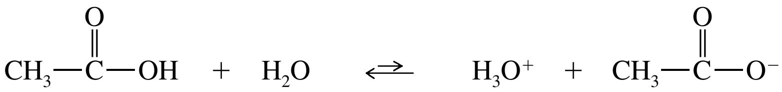
1.12 Ácidos y bases de Arrhenius

Las propiedades y la reactividad de los ácidos y de las bases son fundamentales para el estudio de la química orgánica. Hay que saber exactamente qué quieren decir los términos **ácido** y **base**. La mayoría de la gente estaría de acuerdo en que el H_2SO_4 es un ácido y el NaOH una base. ¿El BF_3 es un ácido o es una base? ¿El etileno ($H_2C{=}CH_2$) es un ácido o una base? Para responder a estas preguntas se necesitan entender las tres definiciones diferentes de los ácidos y de las bases: la definición de Arrhenius, la de Brönsted-Lowry y la de Lewis.

La primera clasificación de los compuestos ácidos se hizo basándose en su sabor agrio. Los términos latinos *acidus* (agrio) y *acetum* (vinagre) dieron lugar a los términos actuales de *ácido* y *ácido acético*. Los compuestos alcalinos (bases) eran sustancias que neutralizaban a los ácidos, tales como la caliza y las cenizas de las plantas (en árabe, *al kalai*).

La *teoría de Arrhenius* se desarrolló al final del siglo diecinueve y definía los ácidos como sustancias que se disocian en el agua para formar iones H_3O^+. Se asumió que los ácidos más fuertes, tales como el ácido sulfúrico (H_2SO_4), se disociaban mucho más que los ácidos débiles, tales como el ácido acético (CH_3COOH).

$$\underset{\text{ácido sulfúrico}}{H_2SO_4} + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + HSO_4^-$$



ácido acético

Según la definición de Arrhenius, las bases son sustancias que se disocian en solución acuosa para formar iones hidroxilo. Por otra parte se consideró que las bases fuertes, tales como el NaOH, se disociaban más que las débiles o que aquellas que se disuelven moderadamente, como el $Mg(OH)_2$.

$$NaOH \rightleftharpoons Na^+ + OH^-$$

$$Mg(OH)_2 \rightleftharpoons Mg^{2+} + 2\ OH^-$$

La acidez o basicidad de una solución acuosa (agua) de una sustancia se mide por la concentración de H_3O^+ en dicha disolución. Este valor también permite conocer implícitamente la concentración de OH^-, ya que estas dos concentraciones están relacionadas entre sí por la constante de ionización del agua:

$$K_w = [H_3O^+][OH^-] = 1.00 \times 10^{-14} \quad \text{(a 24°C)}$$

En las soluciones neutras la concentración de $[H_3O^+]$ y de $[OH^-]$ son iguales,

$$[H_3O^+] = [OH^-] = 1.0 \times 10^{-7}\,M \quad \text{en una solución neutra}$$

Las soluciones ácidas y básicas poseen un exceso de $[H_3O^+]$ o de $[OH^-]$, respectivamente.

$$\text{ácidas:} \quad [H_3O^+] > 10^{-7}\,M \quad \text{y} \quad [OH^-] < 10^{-7}\,M$$
$$\text{básicas:} \quad [H_3O^+] < 10^{-7}\,M \quad \text{y} \quad [OH^-] > 10^{-7}\,M$$

Como estas concentraciones pueden abarcar un amplio rango de valores, la acidez o basicidad de una solución normalmente se mide en escala logarítmica. El **pH** se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de H_3O^+.

$$pH = -\log_{10}[H_3O^+]$$

Una solución neutra tiene un pH de 7, una solución ácida tiene un pH menor que 7 y una solución básica tiene un pH mayor que 7.

PROBLEMA 1.13

Calcule el pH de las siguientes soluciones:
(a) 5.00 g de HBr en 100 mL de solución acuosa.
(b) 1.50 g de NaOH en 50 mL de solución acuosa.

La definición de Arrhenius fue una contribución importante para poder entender muchos ácidos y muchas bases, pero no explica por qué un compuesto como el amoniaco (NH_3) neutraliza los ácidos, a pesar de no tener un ión hidróxido en su fórmula molecular. En la Sección 1.13 se explica una teoría más versátil de ácidos y bases que incluye al amoniaco y a una variedad más amplia de ácidos y bases orgánicos.

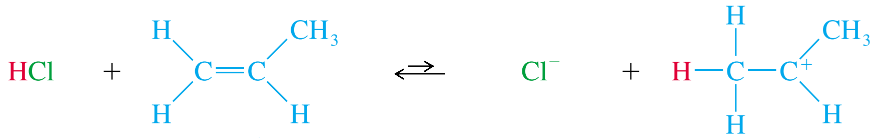
1.13 Ácidos y bases de Brönsted-Lowry

En 1923, Brönsted y Lowry definieron los ácidos y las bases teniendo en cuenta su capacidad de liberar o captar protones, respectivamente. Un **ácido de Brönsted-Lowry** es *cualquier especie que puede donar un protón*, y **una base de Brönsted-Lowry** es *cualquier especie que puede aceptar un protón*. Estas definiciones también incluyen todos los ácidos y bases de Arrhenius, ya que los compuestos que se disocian para dar H_3O^+ son donadores de protones y los compuestos que se disocian para dar OH^- son aceptores de protones (el ión hidróxido acepta un protón para formar H_2O).

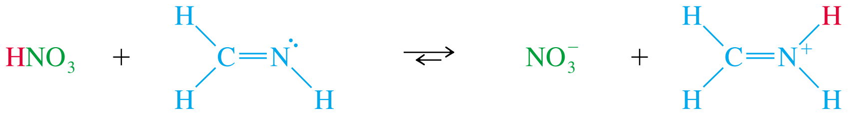
Además de los ácidos y bases de Arrhenius, la definición de Brönsted-Lowry incluye también las bases que no tienen iones hidróxido, y que pueden aceptar protones. Observa los ejemplos siguientes de ácidos capaces de ceder protones a las bases. El NaOH es una base tanto si se considera la definición de Arrhenius o la de Brönsted-Lowry. Los tres ejemplos siguientes son bases de Brönsted-Lowry pero no bases de Arrhenius, ya que no tienen iones hidróxido.

$$\underset{\text{donador de protones}}{HCl} + \underset{\text{aceptor de protones}}{NaOH} \rightleftarrows NaCl + HOH$$

$$\underset{\text{donador de protones}}{H_2SO_4} + \underset{\text{aceptor de protones}}{:NH_3} \rightleftarrows HSO_4^- + H{-}\overset{+}{N}H_3$$



donador de protones — aceptor de protones



donador de protones — aceptor de protones

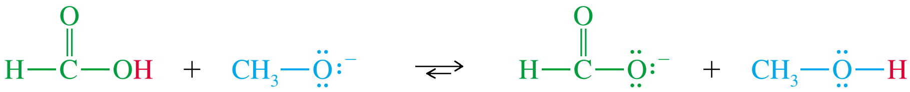
Cuando una base acepta un protón, se convierte en un ácido capaz de devolver ese protón. Cuando un ácido cede un protón, se convierte en una base capaz de aceptar de nuevo ese protón. Uno de los principios más importantes de la definición de Brönsted-Lowry es el concepto de **ácidos** y **bases conjugados**. Por ejemplo, el NH_3 y el NH_4^+ forman un par de ácido y base conjugados; el NH_3 es la base, cuando acepta un protón, se transforma en el ácido conjugado, NH_4^+. Muchos compuestos (por ejemplo, el agua) pueden reaccionar como un ácido o como una base. A continuación se dan algunos ejemplos de pares ácido-base conjugados:

$$H_2SO_4 + H_2O \rightleftharpoons HSO_4^- + H_3O^+$$

ácido — base — base conjugada — ácido conjugado

$$H_2O + :NH_3 \rightleftharpoons {}^-OH + NH_4^+$$

ácido — base — base conjugada — ácido conjugado



ácido — base — base conjugada — ácido conjugado

1.13A Fuerza de los ácidos

La fuerza de un ácido de Brönsted-Lowry se expresa de forma similar a la definición de Arrhenius, teniendo en cuenta su grado de ionización en agua. La reacción general de un ácido (HA) con agua es la siguiente:

$$\underset{\text{ácido}}{HA} + H_2O \overset{K_a}{\rightleftharpoons} H_3O^+ + \underset{\text{base}}{A^-} \qquad K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

par ácido-base conjugado

A la K_a se la conoce con el nombre de *constante de disociación del ácido* y su valor indica la fuerza relativa del ácido. Cuanto más fuerte es el ácido, más se disocia, dando un valor de K_a mayor. Las constantes de disociación de un ácido varían en un intervalo amplio. Los ácidos fuertes se ionizan casi completamente en agua y sus constantes de disociación son superiores a 1. La mayoría de los ácidos orgánicos son ácidos débiles, con valores de K_a menores que 10^{-4}. Muchos compuestos orgánicos son ácidos extremadamente débiles; por ejemplo, el metano y el etano tienen un carácter ácido muy débil, su K_a es inferior a 10^{-40}.

Debido a este amplio margen de valores, las constantes de disociación ácida frecuentemente se expresan en escala logarítmica. El pK_a de un ácido se define de forma parecida al pH: logaritmo (en base 10), con signo negativo, de la K_a.

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

PROBLEMA RESUELTO 1.3

Calcule la K_a y el pK_a del agua.

SOLUCIÓN

El equilibrio que define la K_a del agua es:

$$\underset{\text{ácido (HA)}}{H_2O} + \underset{\text{disolvente}}{H_2O} \overset{K_a}{\rightleftharpoons} H_3O^+ + \underset{\text{base conjugada }(A^-)}{OH^-}$$

El agua se comporta en esta disolución como ácido y como disolvente. La expresión del equilibrio es:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

Donde $[H_3O^+]$ [OH] $= 1.00 \times 10^{-14}$, constante del producto de ionización del agua.

La concentración de moléculas de H_2O en el agua simplemente es el número de moles de agua en 1 L (aproximadamente 1 kg).

$$\frac{1000 \text{ g/L}}{18 \text{ g/mol}} = 55.6 \text{ mol/L}$$

Haciendo la sustitución:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]} = \frac{1.00 \times 10^{-14}}{55.6} = 1.8 \times 10^{-16} \text{ M}$$

El logaritmo de 1.8×10^{-16} es -15.7, por lo que el pK_a del agua es 15.7.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En la mayor parte de los casos, el pK_a de un ácido coincide con el valor del pH de un ácido disociado en un 50%. A un pH menor (más ácido), el ácido estará menos disociado; a un pH mayor (más básico), el ácido estará más disociado.

Los ácidos fuertes generalmente tienen valores de pK_a próximos a 0 y los ácidos débiles, como la mayoría de los ácidos orgánicos, tienen valores superiores a 4. *Los ácidos más débiles tienen valores de pK_a más elevados*. La Tabla 1.5 recoge los valores de K_a y pK_a de algunos de los compuestos inorgánicos y orgánicos más habituales. Observa que los valores de pK_a aumentan cuando los valores de K_a disminuyen.

PROBLEMA 1.14

El amoniaco se encuentra en la Tabla 1.5 de dos formas, la forma básica y su ácido conjugado.

(a) Explique cómo el amoniaco puede actuar como base y como ácido. ¿Cuál de estas dos formas es más habitual en las soluciones acuosas?

(b) Explique por qué el agua puede actuar como ácido y como base.

(c) Explique por qué el metanol (CH_3OH) puede comportarse como ácido y como base. Escriba una ecuación para la reacción del metanol con el ácido sulfúrico.

1.13B Fuerza de las bases

La fuerza de un ácido es inversa a la fuerza de su base conjugada. Si un ácido (HA) es fuerte, su base conjugada (A^-) será débil, al ser estable en su forma aniónica; de lo contrario, el ácido HA no perdería fácilmente sus protones. Por lo tanto, la base conjugada de un ácido fuerte será una base débil. Por otra parte, si un ácido es débil, su conjugado es una base fuerte.

$$\underset{\text{ácido fuerte}}{HCl} + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + \underset{\text{base débil}}{Cl^-}$$

$$\underset{\text{ácido débil}}{CH_3-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H} + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + \underset{\text{base fuerte}}{CH_3\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^-}$$

En la reacción de un ácido con una base, el equilibrio generalmente está desplazado hacia la formación de los ácidos y bases *débiles*. Por ejemplo, en las reacciones anteriores, el H_3O^+ es un ácido más débil que el HCl, pero un ácido más fuerte que el CH_3OH; esto conlleva que el H_2O sea una base más fuerte que el Cl^-, pero más débil que el CH_3O^-.

TABLA 1.5 Fuerza relativa de algunos ácidos inorgánicos y orgánicos frecuentes, y sus bases conjugadas

	Ácido						Base conjugada		K_a	pK_a
más fuerte; ácidos fuertes	HCl ácido clorhídrico	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	Cl^- ion cloruro	bases más débiles	1.6×10^2	−2.2
	HF ácido fluorhídrico	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	F^- ion fluoruro		6.8×10^{-4}	3.17
	$H{-}C({=}O){-}OH$ ácido fórmico	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$H{-}C({=}O){-}O^-$ ion formiato		1.7×10^{-4}	3.76
	$CH_3{-}C({=}O){-}OH$ ácido acético	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$CH_3{-}C({=}O){-}O^-$ acetano ion		1.8×10^{-5}	4.74
ácidos débiles	$H{-}C{\equiv}N{:}$ ácido cianhídrico	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$^-{:}C{\equiv}N{:}$ ion cianuro		6.0×10^{-10}	9.22
	$^+NH_4$ ion amonio	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$:NH_3$ amoniaco		5.8×10^{-10}	9.24
	$CH_3{-}OH$ alcohol metílico	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	CH_3O^- metóxido ion		3.2×10^{-16}	15.5
	H_2O agua	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	HO^- ion hidróxido		1.8×10^{-16}	15.7
muy débil	NH_3 amoniaco	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$^-{:}\ddot{N}H_2$ ion amiduro		10^{-33}	33
no ácido; más débil	CH_4 metano	+	H_2O	$\rightleftharpoons$	H_3O^+	+	$^-{:}CH_3$ anión metilo	bases más fuertes	$<10^{-40}$	>40

La fuerza de una base se mide de forma similar a la de los ácidos, usando la constante de equilibrio de la reacción de hidrólisis:

$$\underset{\text{base conjugada}}{A^-} + H_2O \underset{}{\overset{K_b}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{ácido conjugado}}{HA} + OH^-$$

La constante de equilibrio (K_b) para esta reacción se conoce con el nombre de *constante de disociación de la base* para la base A^-. Debido a que esta constante tiene un amplio rango de valores, frecuentemente se expresa en forma logarítmica. El pK_b se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la K_b.

$$K_b = \frac{[HA][OH^-]}{[A^-]} \qquad pK_b = -\log_{10} K_b$$

Cuando se multiplica K_a por K_b, se puede apreciar cómo la acidez de un ácido está relacionada con la basicidad de su base conjugada:

Las propiedades ácido-base de muchos productos naturales son importantes de cara a su aislamiento, a su distribución en el cuerpo y a justificar sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, la morfina (p. 2), que se aísla de las adormideras (opio), llega al cerebro como base libre, en la que el nitrógeno no está cargado. Sin embargo, son sus especies cargadas las que actúan como analgésicas.

$$(K_a)(K_b) = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}\,\frac{[HA][OH^-]}{[A^-]} = [H_3O^+][OH^-] = 1.0 \times 10^{-14}$$

constante del producto de ionización del agua

$$(K_a)(K_b) = 10^{-14}$$

Aplicando logaritmos:

$$pK_a + pK_b = -\log 10^{-14} = 14$$

El producto de K_a por K_b siempre es igual a la constante del producto iónico del agua, 10^{-14}. Si el valor de K_a es grande, el valor de K_b será pequeño; es decir, cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada. De forma similar, un valor pequeño de K_a (ácido débil) implica un valor grande de K_b (base fuerte).

Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.

Cuanto más débil es un ácido, más fuerte es su base conjugada.

Las reacciones ácido-base favorecen la formación de ácidos más débiles y/o bases más débiles.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

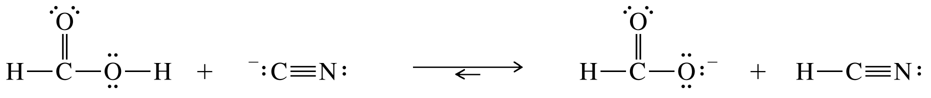
Un ácido donará un protón a la base conjugada de cualquier ácido que sea más débil (menor K_a o mayor pK_a).

PROBLEMA 1.15 (parcialmente resuelto)

Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones ácido-base. Utilice la información de la Tabla 1.5 para predecir si el equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.

(a) $HCOOH + {}^-CN$ **(b)** $CH_3COO^- + CH_3OH$
(c) $CH_3OH + NaNH_2$ **(d)** $NaOCH_3 + HCN$
(e) $HCl + H_2O$ **(f)** $H_3O^+ + CH_3O^-$

Solución para (a): el ión cianuro es la base conjugada del HCN; puede aceptar un protón del ácido fórmico:



ácido fórmico (ácido fuerte) — ión cianuro (base fuerte) — ión formiato (base débil) — ácido cianhídrico (ácido débil)

Observando la Tabla 1.5, se aprecia que el ácido fórmico ($pK_a = 3.76$) es un ácido más fuerte que el HCN ($pK_a = 9.22$) y que el cianuro es una base más fuerte que el formiato. Resultan favorecidos, pues, los productos ácido y base más débiles.

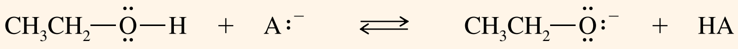
PROBLEMA RESUELTO 1.4

Cada uno de los compuestos siguientes puede actuar como un ácido. Escriba la reacción de cada compuesto con una base general (A^-) y la estructura de Lewis de la base conjugada que se obtiene.

(a) CH_3CH_2OH (b) CH_3NH_2 (c) CH_3COOH

SOLUCIÓN

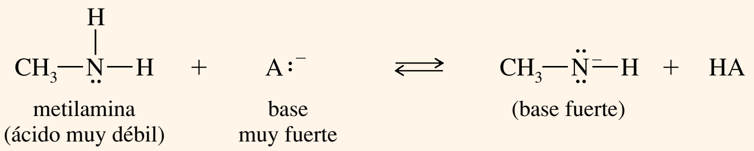
(a) El etanol (CH_3CH_2OH) puede perder el protón del grupo O—H para formar una base conjugada que es un ión orgánico análogo al ión hidroxilo.



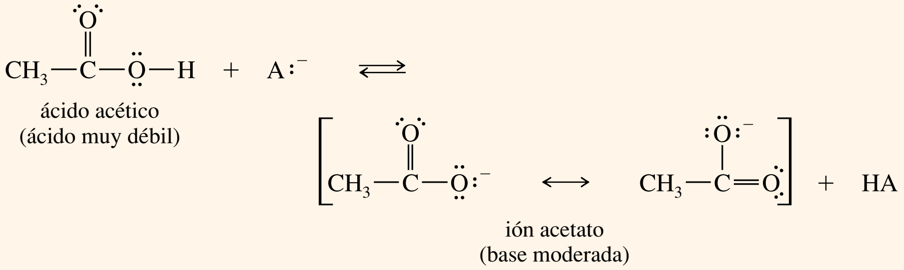
etanol (ácido débil) — base — etóxido (base fuerte)

(Los protones del grupo C—H son mucho menos ácidos que los protones del grupo O—H, porque el carbono es menos electronegativo que el oxígeno y, por lo tanto, la carga negativa es menos estable en el carbono.)

(b) La metilamina (CH_3NH_2) es un ácido muy débil. Una base muy fuerte le puede sustraer un protón y dar lugar a una base conjugada fuerte.



(c) El ácido acético (CH_3COOH) es un ácido moderadamente fuerte. Su base conjugada es el ión acetato que está estabilizado por resonancia.

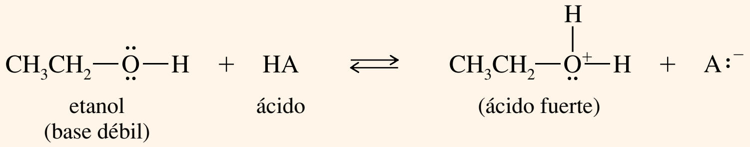


PROBLEMA RESUELTO 1.5

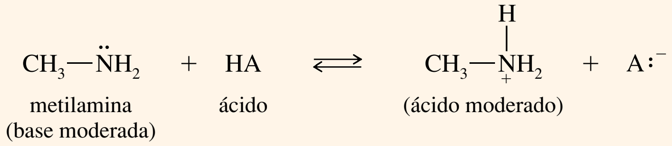
Cada uno de los compuestos del Problema resuelto 1.4 también pueden reaccionar como una base. Escriba la reacción de cada compuesto con un ácido general (HA) y las estructuras de Lewis del ácido conjugado que se obtiene.

SOLUCIÓN

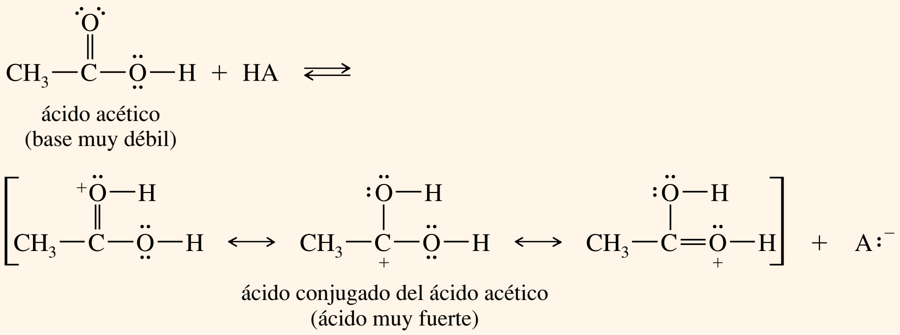
(a) El etanol puede protonarse en su átomo de oxígeno. Observe que uno de los pares solitarios del oxígeno forma el nuevo enlace O—H.



(b) El átomo de nitrógeno de la metilamina tiene un par de electrones que pueden enlazarse con un protón.



(c) El ácido acético tiene electrones no enlazantes en los dos átomos de oxígeno. Cada uno de estos átomos de oxígeno podría protonarse, pero la protonación de oxígeno que forma parte del doble enlace está favorecida porque la protonación de este oxígeno da lugar a un ácido conjugado simétrico y estabilizado por resonancia.



PROBLEMA 1.16

El Problema resuelto 1.5(c) muestra la protonación del oxígeno con doble enlace del ácido acético. Escriba el producto obtenido de la protonación en el otro oxígeno (—OH). Explique por qué la protonación del oxígeno con doble enlace está favorecida.

PROBLEMA 1.17

(a) Ordene por orden decreciente de acidez el etanol, la metilamina y el ácido acético.
(b) Ordene por orden decreciente de basicidad el etanol, la metilamina (pK_b = 3.36) y el ión etóxido ($CH_3CH_2O^-$). En cada caso, explique las razones de este orden.

1.13C Efectos estructurales en la acidez

Cuando se observa una estructura, ¿cómo se puede predecir si el compuesto será un ácido fuerte o débil, o bien si no tendrá nada de carácter ácido? Según la teoría de Brönsted-Lowry, un ácido (HA) es un compuesto que ha de contener un átomo de hidrógeno que puede ser cedido como un protón. Un ácido fuerte debe formar una base conjugada estable ($A:^-$) después de perder el protón.

La estabilidad de la base conjugada es una buena guía para conocer la fuerza del ácido. Los aniones más estables tienden a ser bases más débiles y sus ácidos conjugados tienden a ser ácidos más fuertes. Algunos de los factores que afectan a la estabilidad de las bases conjugadas son la electronegatividad, el tamaño y la resonancia.

Electronegatividad Cuanto más electronegativo sea un elemento, será capaz de adquirir una carga negativa con más facilidad, lo que dará lugar a una base conjugada más estable y a un ácido fuerte. La electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en la tabla periódica.

Electronegatividad C < N < O < F

(aumento de la electronegatividad →)

Estabilidad $^-CH_3$ < $^-NH_2$ < ^-OH < ^-F

Acidez H—CH_3 < H—NH_2 < H—OH < H—F

(aumento de la acidez →)

Basicidad $^-CH_3$ > $^-NH_2$ > ^-OH > ^-F

(← aumento de la basicidad)

Tamaño La carga negativa de un anión es más estable cuando se distribuye sobre una región del espacio más amplia. Si se considera una columna de la tabla periódica, la acidez aumenta hacia abajo, a medida que el tamaño de los elementos aumenta.

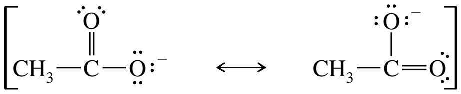
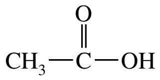
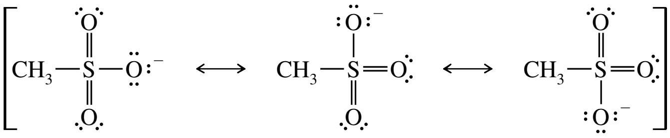
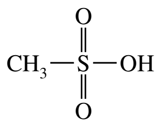
Acidez H—F < H—Cl < H—Br < H—I

(aumento de la acidez →)

Estabilidad F^- < Cl^- < Br^- < I^-

(aumento del tamaño →)

Estabilización por resonancia La carga negativa de una base conjugada puede estar deslocalizada entre dos o más átomos, y estabilizada por resonancia. Dependiendo de la electronegatividad que tengan esos átomos y de cómo se comparta esa carga, la deslocalización por resonancia con frecuencia es el efecto dominante que ayuda a la estabilización del anión. Observe las bases conjugadas siguientes:

Base conjugada	Ácido	pK_a
$CH_3CH_2-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$ ión etóxido	CH_3CH_2-OH etanol	15.9 (ácido débil)
 ión acetato	 ácido acético	4.74 (ácido moderado)
 ión metanosulfonato	 ácido metanosulfónico	−1.2 (ácido fuerte)

El ión etóxido es el más fuerte de las tres bases anteriores. El etóxido tiene una carga negativa localizada en un átomo de oxígeno; el ión acetato tiene una carga negativa compartida por dos átomos de oxígeno y el ión metanosulfonato tiene una carga negativa extendida sobre tres átomos de oxígeno. Los valores de los pK_a de los ácidos conjugados de esos aniones muestran que los ácidos son más fuertes si su desprotonación da lugar a bases conjugadas estabilizadas por resonancia.

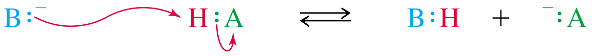
PROBLEMA 1.18

Escriba las ecuaciones correspondientes a las reacciones ácido-base siguientes. Señale los ácidos y bases conjugados y justifique, si es el caso, su estabilización por resonancia escribiendo las posibles formas resonantes. Prediga si el equilibrio está desplazado hacia los reactivos o hacia los productos.

(a) $CH_3CH_2OH + CH_3NH^-$ **(b)** $CH_3CH_2COOH + CH_3NHCH_3$
(c) $CH_3OH + H_2SO_4$ **(d)** $NaOH + H_2S$
(e) $CH_3NH_3^+ + CH_3O^-$ **(f)** $CH_3O^- + CH_3COOH$
(g) $CH_3SO_3^- + CH_3COOH$

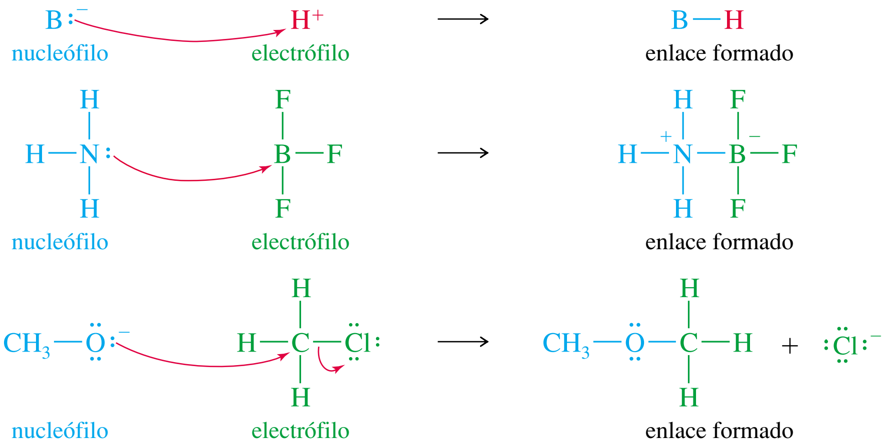
1.14 Ácidos y bases de Lewis

La definición de Brönsted-Lowry de ácidos y bases depende de la transferencia de un protón del ácido a la base. La base utiliza un par de electrones no enlazantes para formar un enlace con el protón. G. N. Lewis pensó que esta clase de reacciones no necesitaba obligatoriamente un protón para tener lugar. Una base podría usar su par solitario de electrones para enlazarse a algún otro átomo deficiente en electrones. En efecto, puede haber reacciones ácido-base desde el punto de vista de los *enlaces* que se forman y rompen, sin necesidad de que se transfiera un protón. La siguiente reacción muestra la transferencia del protón haciendo hincapié en los enlaces que se forman y que se rompen. Los químicos orgánicos utilizan de forma rutinaria flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones que participan,



Las **bases de Lewis** son especies con electrones no enlazantes que pueden ser cedidos para formar nuevos enlaces. Los **ácidos de Lewis** son especies que pueden aceptar esos pares de electrones para formar nuevos enlaces. Debido a que un ácido de Lewis *acepta* un par de electrones, se le conoce como **electrófilo**, palabra derivada del griego, que significa «amante de electrones». A la base de Lewis se le llama **nucleófilo**, o «amante de los núcleos», ya que cede electrones a un núcleo que tenga un orbital vacío (o prácticamente vacío). En este libro, a veces se usan caracteres coloreados para enfatizar: azul para los nucleófilos, verde para los electrófilos y ocasionalmente rojo para los protones ácidos.

Las definiciones ácido-base de Lewis incluyen reacciones que no tienen ninguna relación con los protones. A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones ácido-base de Lewis. Observe que los ácidos y las bases de Brönsted-Lowry también están incluidos dentro de la definición de Lewis, siendo el protón un electrófilo. Las flechas curvadas (rojas) se usan para mostrar el movimiento de los electrones, generalmente desde el nucleófilo al electrófilo.

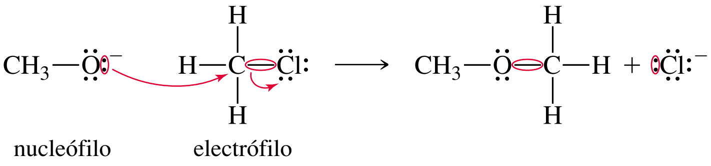


Algunos de los términos asociados con los ácidos y bases poseen significados específicos en química orgánica. Cuando un químico orgánico utiliza el término *base*, normalmente quiere decir «aceptor de protones» (una base de Brönsted-Lowry). De manera similar, el término *ácido* normalmente implica a un protón ácido (un ácido de Brönsted-Lowry). Cuando una reacción ácido-base implica la formación de un enlace con otro elemento (especialmente carbono), un químico orgánico denomina al donador de electrones *nucleófilo* (base de Lewis) y al aceptor de electrones, *electrófilo* (ácido de Lewis).

Las **flechas curvadas** se utilizan para mostrar el movimiento de un par de electrones *desde el donador de electrones al aceptor de electrones*. El movimiento de cada par de electrones implicado en formar o romper enlaces se indica por sus propias flechas separadas, como se muestra en las reacciones anteriores. En este libro, estas flechas curvadas se dibujan siempre en rojo. En la reacción anterior del CH_3O^- con CH_3Cl, una flecha curvada muestra el par solitario del oxígeno formando un enlace con el carbono; otra flecha curvada muestra que el par enlazante del C—Cl se separa del átomo de carbono y se transforma en un par solitario formando el ión Cl^-.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Utilice una flecha curvada para cada par de electrones que participen en la reacción.



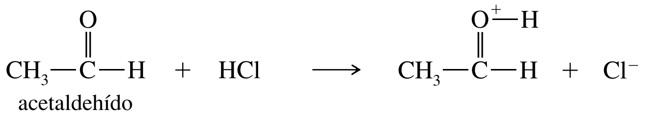
La flecha curvada se usa universalmente para seguir el camino del movimiento de los electrones en las reacciones; en este libro también se ha utilizado (en la Sección 1.9, por ejemplo) para seguir el movimiento de los electrones en las estructuras de resonancia, con objeto de representar el supuesto «flujo electrónico» cuando se pasaba de una estructura de resonancia a otra. Recuerde que los electrones no «fluyen» en las estructuras de resonancia, simplemente están deslocalizados. Este formalismo de las flechas nos ayuda, sin embargo, a comprender la interconversión entre las formas resonantes. Estas flechas curvadas se usan constantemente para seguir el camino de los electrones, tanto en el cambio de reactivos a productos como cuando imaginamos nuevas estructuras resonantes adicionales de un híbrido de resonancia.

PROBLEMA 1.19 (parcialmente resuelto)

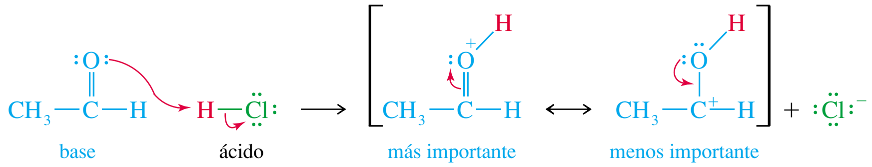
En las siguientes reacciones ácido-base:

(1) Determine qué especies actúan como ácidos y cuáles como bases.
(2) Utilice las flechas curvadas para mostrar el movimiento de los pares de electrones de las reacciones, así como el movimiento imaginario de electrones en los híbridos de resonancia de los productos.

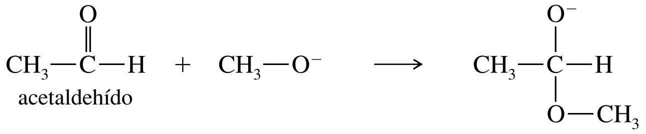
(3) Indique qué reacciones son las más apropiadas para poderlas incluir dentro de las reacciones ácido-base de Brönsted-Lowry.

(a) 

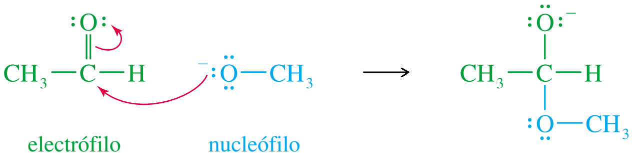
En esta reacción hay transferencia del protón del HCl al grupo C═O del acetaldehído, por tanto, es una reacción ácido-base de Brönsted-Lowry, donde el HCl actúa como ácido (donador de protones) y el acetaldehído actúa como base (aceptor de protones). Antes de dibujar una flecha curvada, recuerde que las flechas deben mostrar el movimiento de los electrones *desde* el donador del par de electrones (la base) *hasta* el aceptor del par de electrones (el ácido). Una flecha debe ir *desde* los electrones no enlazantes del acetaldehído *hasta* el átomo de hidrógeno del HCl y el enlace del ácido clorhídrico se ha de romper, con la formación del ión cloruro que ha captado los electrones del enlace H—Cl. Dibujar las flechas es fácil después de haber representado correctamente estructuras de Lewis de todos los reactivos y productos.



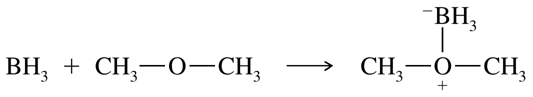
Las formas de resonancia del producto muestran que un par de electrones puede moverse entre el átomo de oxígeno y el enlace pi del C═O. La carga positiva está deslocalizada sobre los átomos de carbono y de oxígeno, con la mayor parte de la carga positiva sobre el oxígeno, ya que todos los octetos están completos en esa estructura de resonancia.

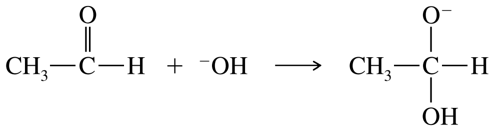
(b) 

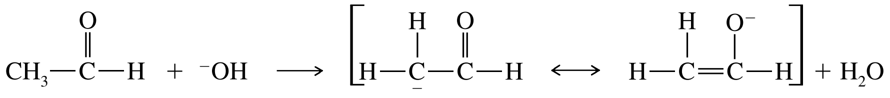
En este caso, ningún protón se ha transferido, por lo que no es una reacción ácido-base de Brönsted-Lowry. En su lugar, se ha formado un enlace entre el átomo de carbono del grupo C═O y el átomo de oxígeno del grupo CH_3—O^-. Dibujar las estructuras de Lewis ayuda a ver que el grupo CH_3—O^- (el nucleófilo en esta reacción) cede los electrones para formar el nuevo enlace con el acetaldehído (el electrófilo). Este resultado concuerda con la intuición de que un ión cargado negativamente es probablemente rico en electrones y por tanto un donador de electrones.



Observe que el acetaldehído actúa como nucleófilo (base) en (a) y como electrófilo en (b). Como la mayoría de los compuestos orgánicos, el acetaldehído puede ser tanto un ácido como una base. Actúa como una base si se le añade un ácido lo suficientemente fuerte para que ceda un par electrones o capte un protón.

(c) 

(d) 

(e) 

(f) $CH_3—NH_2 + CH_3—Cl \longrightarrow CH_3—\overset{+}{N}H_2—CH_3 + Cl^-$

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las flechas curvadas se utilizan en los mecanismos para mostrar el *flujo de electrones* y no el movimiento de los átomos. Estas flechas curvadas se usarán constantemente a lo largo de este curso.

Glosario del Capítulo 1

Cada capítulo finaliza con un glosario que recoge los términos nuevos más importantes del capítulo. Estos glosarios son más que un diccionario en el que se buscan términos desconocidos conforme se los vaya encontrando (el índice sirve para este propósito). El glosario es una de las herramientas para revisar el capítulo, se puede leer cuidadosamente para saber si se entienden y se recuerdan todos los términos químicos mencionados. Cualquier concepto que no resulte familiar debería ser revisado volviendo a la página que aparece numerada en el mismo.

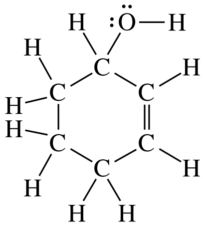
Ácido conjugado El ácido que resulta de la protonación de una base. (p. 23)
Ácido de Lewis, base de Lewis. *Véase* **ácidos** y **bases**.
Ácidos y **bases** (pp. 21-31)

(definiciones de **Arrhenius**)	**Ácido:** se disocia en agua par dar H_3O^+.
	Base: se disocia en agua para dar OH^-.
(definiciones de **Brönsted-Lowry**)	**Ácido:** donador de protones.
	Base: aceptor de protones.
(definiciones de **Lewis**)	**Ácido:** aceptor de un par de electrones (electrófilo).
	Base: donador de un par de electrones (nucleófilo).

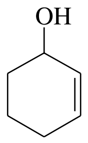
Base conjugada La base que resulta de la pérdida de un protón de un ácido. (p. 23)
Cargas formales Método para hacer un seguimiento de las cargas, el cual permite mostrar qué carga habría en una determinada estructura de Lewis. (p. 11)
Densidad electrónica Probabilidad relativa de encontrar un electrón en una cierta región del espacio. (p. 3)
Electrófilo Aceptor de un par de electrones. (p. 29)
Electronegatividad Medida de la capacidad de un elemento para atraer electrones. Los elementos con electronegatividades más altas atraen a los electrones con más fuerza. (p. 10)
Electrones de valencia Electrones que se encuentran en la capa externa más alejada del núcleo. (p. 6)
Electrones no enlazantes Electrones de valencia que no se utilizan en el enlace. A un par de electrones no enlazantes con frecuencia se le denomina **par solitario**. (p. 7)
Enlace covalente Enlace que se forma por la compartición de electrones en la región que hay entre dos núcleos. (p. 7)

- **Enlace sencillo:** enlace covalente en el que se comparte un par de electrones. (p. 8)
- **Enlace doble:** enlace covalente en el que se comparte dos pares de electrones. (p. 8)
- **Enlace triple:** enlace covalente en el que se comparte tres pares de electrones. (p. 8)

Enlace covalente polar Enlace covalente en el que los electrones se comparten de forma desigual. Cuando los electrones están igualmente compartidos se llama **enlace covalente no polar**. (p. 9)
Enlace iónico Enlace que se produce por la atracción de iones que tienen carga opuesta. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de una gran estructura cristalina en tres dimensiones. (p. 7)
Estructura de Lewis Fórmula estructural que muestra todos los electrones de valencia, con los enlaces simbolizados por líneas (—) o por pares de puntos, y los electrones no enlazantes simbolizados por puntos. (p. 7)



estructura de Lewis del 2-ciclohexenol



2-ciclohexenol
fórmula lineoangular equivalente

Flechas curvadas El dibujar flechas curvadas es un método que se utiliza para seguir el camino de los electrones cuando se mueven desde el nucleófilo al electrófilo (o dentro de una molécula) durante el transcurso de una reacción. (p. 30)
Fórmula empírica Relación numérica de los átomos en un compuesto. (p. 20). *Véase* también **fórmula molecular.**
Fórmula lineoangular (estructura esquelética o de barras) Fórmula estructural con enlaces representados por líneas; los átomos de carbono son los puntos de encuentro entre dos líneas o el final de la línea cuando está en el extremo de la cadena. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se representan, pero los átomos de hidrógeno no. Se supone que cada átomo de carbono tiene los hidrógenos suficientes para que en total tenga cuatro enlaces. (p. 19)

Fórmula molecular Número de átomos de cada elemento que forman parte de una molécula de un compuesto. La **fórmula empírica** simplemente da la relación de los átomos de los diferentes elementos. Por ejemplo, la fórmula molecular de la glucosa es $C_6H_{12}O_6$; su fórmula empírica es CH_2O. Ni la fórmula empírica ni la fórmula molecular dan información estructural. (p. 4)
Fórmulas estructurales Una **fórmula estructural completa** (tal como una estructura de Lewis) muestra todos los átomos y enlaces en la molécula. Una **fórmula estructural condensada** muestra cada átomo central y los átomos con los que está enlazado. Una **fórmula lineoangular** supone que hay un átomo de carbono donde dos líneas se encuentren, o donde la línea comience o termine. Véanse los ejemplos de la Sección 1.10. (p. 17)
Híbrido de resonancia Molécula o ión para el cual se pueden representar dos o más estructuras de Lewis válidas, diferenciándose solamente en la posición de los electrones de valencia. Estas estructuras de Lewis se conocen como **formas de resonancia** o **estructuras de resonancia**. Las formas de resonancia individuales no existen, pero se puede estimar sus energías relativas. A las estructuras más importantes (de energía más baja) se las conoce como **contribuyentes mayores**, y a las estructuras menos importantes (energía más alta), como **contribuyentes menores**. Cuando una carga se reparte entre dos o más átomos por resonancia, se dice que está **deslocalizada** y que la molécula está **estabilizada por resonancia**. (pp. 13-16)
Isótopos Átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones. Átomos del mismo elemento pero con diferentes masas atómicas. (p. 3)
Mapa de potencial electrostático (MPE) Representación molecular calculada por computador que utiliza colores para mostrar la distribución de carga en una molécula. En la mayoría de los casos, el MPE utiliza el color rojo para indicar las regiones ricas en electrones (potencial electrostático más negativo) y azul para indicar las regiones pobres en electrones (potencial electrostático más positivo). Los colores intermedios naranja, amarillo y verde indican regiones con potenciales electrostáticos intermedios. (p. 10)
Momento dipolar (μ) Medida de la polaridad de un enlace (o una molécula), proporcional al producto de la separación de cargas por la longitud de enlace. (p. 10)
Nodo Región de un orbital con densidad electrónica cero. (p. 4)
Nucleófilo Donador de par de electrones (base de Lewis). (p. 29)
Orbital Estado de energía permitida para un electrón que rodea a un núcleo; función de probabilidad que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio. El *principio de exclusión de Pauli* afirma que un orbital sólo puede ser ocupado por dos electrones, como máximo, si los espines de éstos están apareados. (p. 3)
Orbitales degenerados Orbitales con energías idénticas. (p. 4)
Par solitario Par de electrones no enlazantes. (p. 7)
pH Medida de la acidez de una solución, definido como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de H_3O^+. $pH = -\log_{10}[H_3O^+]$. (p. 22)
Plano nodal Región plana (plano) del espacio con densidad electrónica cero. (p. 4)
Química orgánica Definición nueva: química de los compuestos de carbono. Definición antigua: estudio de los compuestos derivados de los organismos vivos y sus productos naturales. (p. 1)
Regla de Hund Cuando hay dos orbitales o más con la misma energía (orbitales degenerados) vacíos, la configuración de energía más baja se consigue colocando los electrones en orbitales diferentes (con espines paralelos), mejor que colocándolos apareados en el mismo orbital. (p. 6)
Regla del octeto Los átomos generalmente se enlazan para que sus capas de valencia se completen con electrones (configuración de gas noble). Para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica, esta configuración tiene ocho electrones de valencia. (p. 6)
Valencia Número de enlaces que normalmente forma un átomo. (p. 9)
Vitalismo Creencia en que la síntesis de compuestos orgánicos requiere la presencia de una «fuerza vital». (p. 1)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 1

1. Escribir e interpretar las fórmulas estructurales de Lewis, condensadas y lineoangulares. Indicar qué átomos tienen cargas formales.
2. Escribir formas de resonancia y usarlas para predecir la estabilidad.
3. Calcular fórmulas empíricas y moleculares de composiciones elementales.
4. Predecir la acidez y la basicidad relativa basada en la estructura, en el enlace y en la resonancia de los pares ácido-base conjugados.
5. Calcular, usar e interpretar los valores de K_a y pK_a.
6. Identificar nucleófilos (bases de Lewis) y electrófilos (ácidos de Lewis) y escribir ecuaciones de reacciones ácido-base de Lewis utilizando flechas curvadas para mostrar el flujo de los electrones.

Problemas

Es fácil engañarse a uno mismo pensando que se entiende la química orgánica cuando realmente no se entiende. Según se van leyendo a lo largo de este libro, todos los conceptos y las ideas pueden tener sentido, pero todavía no se ha aprendido a combinar y a usar esos conceptos e ideas. Un examen es un trance duro para darse cuenta de que realmente no se han entendido los contenidos.

La mejor forma de aprender química orgánica es aplicarla. Por supuesto se necesita leer y releer todo el material del capítulo, pero este nivel de entendimiento es justamente el comienzo. Se proponen problemas para poder trabajar con las ideas, aplicándolas a nuevos compuestos y reacciones que no se han visto con anterioridad. Al resolver problemas, uno se ve obligado a utilizar los conceptos y a entender lo que antes no se había comprendido, también se aumenta el nivel de autoestima y de habilidad para realizar los exámenes.

En cada capítulo se incluyen varias clases de problemas. Hay problemas dentro de los capítulos, que se introducen como ejemplos y explican cómo se han de resolver. Se ha de realizar ese tipo de problemas según se vaya leyendo el capítulo para asegurarse de que se han entendido los conceptos. Las soluciones de muchos de estos problemas se encuentran al final de libro. Los Problemas del final de cada capítulo proporcionan una experiencia adicional en el uso de los conceptos y obligan a pensar con detenimiento sobre las ideas expuestas en el texto. Para algunos de estos problemas se incluyen soluciones breves al final del libro, sin embargo, se pueden encontrar soluciones más detalladas de los mismos en el *Manual de Soluciones*.

Estudiar química orgánica sin resolver problemas es como lanzarse al aire sin paracaídas. Al principio parece divertido, pero después puede resultar duro para aquellos que carezcan de preparación.

1.20 Defina y ponga un ejemplo para cada término:
(a) isótopos **(b)** orbital **(c)** nodo
(d) orbitales degenerados **(e)** electrones de valencia **(f)** enlace iónico
(g) enlace covalente **(h)** estructura de Lewis **(i)** electrones no enlazantes
(j) enlace sencillo **(k)** enlace doble **(l)** enlace triple
(m) enlace polar **(n)** cargas formales **(o)** formas de resonancia
(p) fórmula molecular **(q)** fórmula empírica **(r)** ácido y base de Arrhenius
(s) ácido y base de Brönsted-Lowry **(t)** ácido y base de Lewis **(u)** electrófilo
(v) nucleófilo

1.21 Nombre el elemento que corresponda a cada configuración electrónica.
(a) $1s^2\,2s^2\,2p^2$ **(b)** $1s^2\,2s^2\,2p^4$ **(c)** $1s^2\,2s^2\,2p^6\,3s^2\,3p^3$ **(d)** $1s^2\,2s^2\,2p^6\,3s^2\,3p^5$

1.22 Hay una pequeña sección de la tabla periódica que se debe conocer en química orgánica. Escriba de memoria esta parte, realizando los siguientes pasos:
(a) Haga una lista, de memoria, de los elementos de las dos primeras filas de la tabla periódica, junto con su número de electrones de valencia.
(b) Use esta lista para construir las dos primeras filas de la tabla periódica.
(c) Los compuestos orgánicos a veces contienen azufre, fósforo, cloro, bromo y yodo. Añada estos elementos a la tabla periódica.

1.23 Para cada compuesto, diga si el enlace es covalente, iónico, o intermedio entre covalente e iónico.
(a) NaCl **(b)** NaOH **(c)** CH_3Li **(d)** CH_2Cl_2 **(e)** $NaOCH_3$ **(f)** HCO_2Na **(g)** CF_4

1.24 **(a)** El PCl_3 y el PCl_5 son compuestos estables. Escriba la estructura de Lewis para los dos compuestos.
(b) El NCl_3 es un compuesto conocido, pero todos los intentos de sintetizar el NCl_5 han fracasado. Escriba las estructuras de Lewis para el NCl_3 y una hipotética para el NCl_5, y explique por qué el NCl_5 es una estructura improbable.

1.25 Escriba una estructura de Lewis para cada una de las especies.
(a) N_2H_4 **(b)** N_2H_2 **(c)** $(CH_3)_4NCl$ **(d)** CH_3CN **(e)** CH_3CHO **(f)** $CH_3S(O)CH_3$
(g) H_2SO_4 **(h)** CH_3NCO **(i)** $CH_3OSO_2OCH_3$ **(j)** $CH_3C(NH)CH_3$ **(k)** $(CH_3)_3CNO$

1.26 Escriba una estructura de Lewis para cada compuesto. Incluya todos los pares de electrones no enlazantes.
(a) $CH_3CHCHCH_2CHCHCOOH$ **(b)** $NCCH_2COCH_2CHO$
(c) $CH_2CHCH(OH)CH_2CO_2H$ **(d)** $CH_3CH(CH_3)CH_2C(CH_2CH_3)_2CHO$

1.27 Escriba la fórmula lineoangular de todos los compuestos del Problema 1.26.

1.28 Escriba las estructuras de Lewis para:
(a) dos compuestos de fórmula C_4H_{10} **(b)** dos compuestos de fórmula C_2H_7N
(c) dos compuestos de fórmula $C_3H_8O_2$ **(d)** dos compuestos de fórmula C_2H_4O

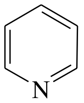
1.29 Represente una fórmula estructural completa y una fórmula estructural condensada para:
(a) tres compuestos de fórmula C_3H_8O **(b)** cinco compuestos de fórmula C_3H_6O

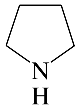
1.30 Alguna de las siguientes fórmulas moleculares corresponde a compuestos estables. Represente, cuando sea posible, una estructura estable para cada fórmula.

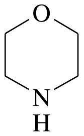
CH_2 CH_3 CH_4 CH_5
C_2H_2 C_2H_3 C_2H_4 C_2H_5 C_2H_6 C_2H_7
C_3H_3 C_3H_4 C_3H_5 C_3H_6 C_3H_7 C_3H_8 C_3H_9

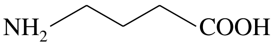
Proponga una regla general que dé el número de átomos de hidrógeno en los hidrocarburos estables.

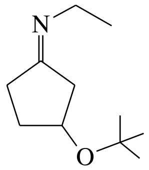
1.31 Represente estructuras de Lewis completas, incluyendo pares solitarios, para los siguientes compuestos:

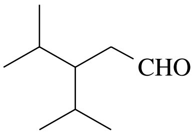
(a)  piridina

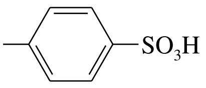
(b)  pirrolidina

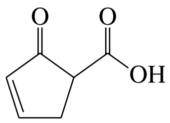
(c)  morfina

(d)  ácido γ-aminobutírico (neurotransmisor)

(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

1.32 Escriba la fórmula molecular de todos los compuestos del Problema 1.31.

1.33 Un compuesto X, aislado de la lanolina (grasa de la lana de oveja), tiene un fuerte aroma a calcetines sucios sudados. Un análisis cuidadoso mostró que el compuesto X contenía un 62.0% de carbono y un 10.4% de hidrógeno. No se encontró nitrógeno ni halógenos.

(a) Escriba la fórmula empírica del compuesto X.

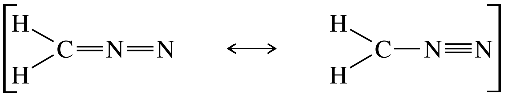
(b) La determinación del peso molecular mostró que el compuesto X tenía un peso molecular aproximadamente igual a 117; encuentre la fórmula molecular del compuesto X.

(c) Hay muchas estructuras posibles que tienen esa fórmula molecular. Represente las fórmulas estructurales completas de cuatro de ellas.

1.34 Para cada una de las siguientes estructuras:

(1) Represente una estructura de Lewis, poniendo también los electrones no enlazantes.

(2) Calcule la carga formal de todos los átomos excepto del hidrógeno. Todos son eléctricamente neutros excepto aquellos en los que se indica su carga.

(a) 

(b) $(CH_3)_3NO$ (óxido de trimetilamina)

(c) $[CH_2=CH-CH_2]^+$ **(d)** CH_3NO_2 **(e)** $[(CH_3)_3O]^+$

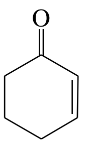
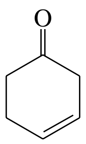
1.35 (1) Teniendo en cuenta la electronegatividad, establezca la dirección de los momentos dipolares de los siguientes enlaces.

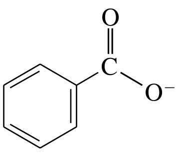
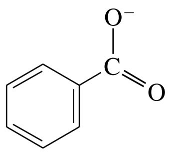
(2) En cada caso, prediga si el momento dipolar es relativamente grande o pequeño.

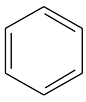
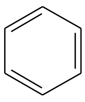
(a) C—Cl **(b)** C—H **(c)** C—Li **(d)** C—N **(e)** C—O

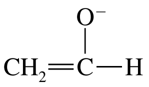
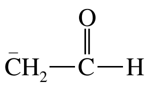
(f) C—B **(g)** C—Mg **(h)** N—H **(i)** O—H **(j)** C—Br

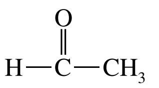
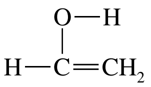
1.36 Determine si los siguientes pares de estructuras son diferentes compuestos o solamente formas de resonancia del mismo compuesto.

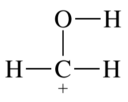
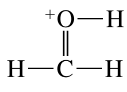
(a)  y 

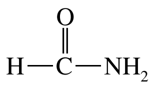
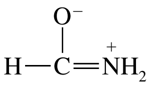
(b)  y 

(c)  y 

(d)  y 

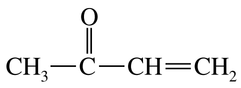
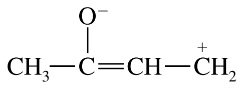
(e)  y 

(f)  y 

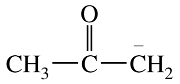
(g)  y 

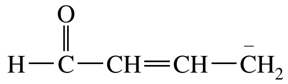
(h) $CH_2=C=O$ y $H-C\equiv C-OH$

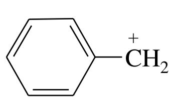
(i) $CH_2=CH-\overset{+}{C}H_2$ y $\overset{+}{C}H_2-CH=CH_2$

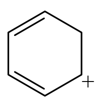
(j)  y 

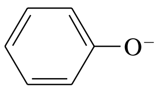
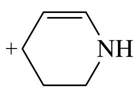
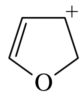
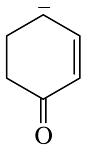
1.37 Represente las formas de resonancia importantes para mostrar la deslocalización de cargas en los iones siguientes:

(a) 

(b) 

(c) 

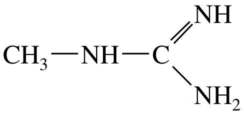
(d) 

(e)  **(f)**  **(g)**  **(h)** 

(i) $CH_3—CH═CH—CH═CH—\overset{+}{C}H—CH_3$ **(j)** $CH_3—CH═CH—CH═CH—CH_2—\overset{+}{C}H_2$

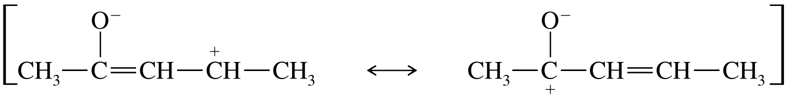
1.38 **(a)** Represente las formas de resonancia para el SO_2 (conectividad O—S—O).
(b) Represente las formas de resonancia para el ozono (conectividad O—O—O).
(c) El dióxido de azufre tiene una forma de resonancia más que el ozono, explique por qué esa estructura no es posible para el ozono.

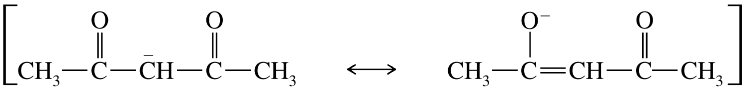
***1.39** El compuesto siguiente puede protonarse en cualquiera de los átomos de nitrógeno, no obstante, uno de esos nitrógenos es mucho más básico que los otros.
(a) Represente las formas de resonancia importantes de los productos de protonación de cada uno de los tres átomos de nitrógeno.
(b) Determine qué átomo de nitrógeno es el más básico.



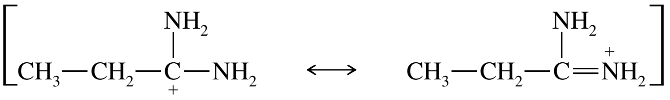
1.40 En los siguientes apartados de formas de resonancia, señale los contribuyentes mayor y menor, y diga qué estructuras tienen la misma energía. Si falta alguna forma de resonancia, añádala.

(a) $[CH_3—\overset{-}{\ddot{C}}H—C≡N: \longleftrightarrow CH_3—CH═C═\ddot{N}:^-]$

(b) 

(c) 

(d) $[CH_3—\overset{-}{C}H—CH═CH—NO_2 \longleftrightarrow CH_3—CH═CH—\overset{-}{C}H—NO_2]$

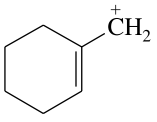
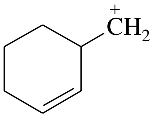
(e) 

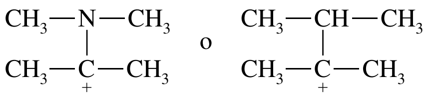
1.41 Para cada par de iones, determine cuál es más estable. Use formas de resonancia para explicar las respuestas.

(a) $CH_3—\overset{+}{C}H—CH_3$ o $CH_3—\overset{+}{C}H—OCH_3$

(b) $CH_2═CH—\overset{+}{C}H—CH_3$ o $CH_2═CH—CH_2—\overset{+}{C}H_2$

(c) $\overset{-}{C}H_2—CH_3$ o $\overset{-}{C}H_2—C≡N:$

(d)  o 

(e) 

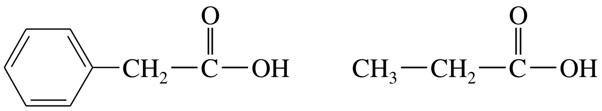
1.42 Ordene las siguientes especies por orden creciente de acidez, explicando las razones de este ordenamiento.

NH_3 H_2SO_4 CH_3OH CH_3COOH

1.43 Ordene las siguientes especies por orden creciente de basicidad, explicando las razones de este ordenamiento.

CH_3O^- CH_3COOH CH_3COO^- $NaOH$ NH_2^- HSO_4^-

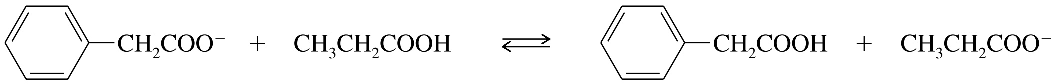
1.44 La K_a del ácido fenilacético es 5.2×10^{-5} y el pK_a del ácido propiónico es 4.87.



ácido fenilacético, $K_a = 5.2 \times 10^{-5}$ ácido propiónico, pK_a = 4.87

(a) Calcule el pK_a del ácido fenilacético y la K_a del ácido propiónico.

(b) ¿Cuál de los dos ácidos es el más fuerte? Calcule cuánto más fuerte es uno que otro.
(c) Prediga si el siguiente equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.



1.45 En las siguientes reacciones ácido-base clasifique los reactivos como ácidos de Lewis (electrófilos) o bases de Lewis (nucleófilos). Utilice flechas curvadas para indicar el movimiento de los pares de electrones en las reacciones.

(a) $CH_3\ddot{\underset{..}{O}}:^- + CH_3-\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow CH_3-\ddot{\underset{..}{O}}-CH_3 + :\ddot{\underset{..}{Cl}}:^-$

(b) $CH_3-\ddot{O}^+(CH_3)-CH_3 + :\ddot{O}(H)-H \longrightarrow CH_3-\ddot{O}(CH_3): + CH_3-\ddot{O}^+(H)-H$

(c) $H-C(=O)-H + :NH_3 \longrightarrow H-C(-:\ddot{O}:^-)(-{}^+NH_3)-H$

(d) $CH_3-\ddot{N}H_2 + CH_3-CH_2-\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow CH_3-\overset{+}{N}H_2-CH_2CH_3 + :\ddot{\underset{..}{Cl}}:^-$

(e) $CH_3-C(=\ddot{O}:)-CH_3 + H_2SO_4 \longrightarrow CH_3-C(=\ddot{O}^+-H)-CH_3 + HSO_4^-$

(f) $(CH_3)_3CCl + AlCl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + {}^-AlCl_4$

(g) $CH_3-C(=\ddot{O}:)-CH_3 + {}^-:\ddot{\underset{..}{O}}-H \longrightarrow CH_3-C(-:\ddot{O}:^-)=CH_2 + H-\ddot{\underset{..}{O}}-H$

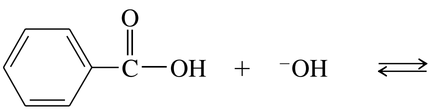
(h) $CH_2=CH_2 + BF_3 \longrightarrow \overset{-}{B}F_3-CH_2-\overset{+}{C}H_2$

(i) $\overset{-}{B}F_3-CH_2-\overset{+}{C}H_2 + CH_2=CH_2 \longrightarrow \overset{-}{B}F_3-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{+}{C}H_2$

1.46 Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base:

(a) $H_2SO_4 + CH_3COO^- \rightleftharpoons$

(b) $CH_3COOH + (CH_3)_3N: \rightleftharpoons$

(c) 

(d) $(CH_3)_3\overset{+}{N}H + {}^-OH \rightleftharpoons$

(e) $HO-C(=O)-OH + 2\,{}^-OH \rightleftharpoons$

(f) $H_2O + NH_3 \rightleftharpoons$

(g) $HCOOH + CH_3O^- \rightleftharpoons$

***1.47** El metillitio (CH_3Li) a menudo se usa como base en reacciones orgánicas.
(a) Prediga los productos de la siguiente reacción ácido-base:

$$CH_3CH_2-OH + CH_3-Li \longrightarrow$$

(b) ¿Cuál es el ácido conjugado del CH_3Li? ¿Qué es el CH_3Li?, ¿una base fuerte o débil?

***1.48** En 1984, Edward A. Doisy de la Universidad de Washington extrajo 1 360 kg de ovarios de cerda para aislar unos pocos miligramos de estradiol puro, una potente hormona femenina. Doisy quemó 5.00 mg de esa preciada muestra en oxígeno y encontró que se obtenían 14.54 mg de CO_2 y 3.97 mg de H_2O.
(a) Determine la fórmula empírica del estradiol.
(b) La masa molecular del estradiol se determinó posteriormente y se encontró que era de 272. Determine la fórmula molecular del estradiol.

Chemsoft ®

Química Orgánica

Recopilación

José A. - UNMSM

2009

Química Orgánica

Recopilación

Por: Jose07070012

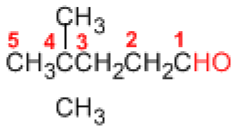
Índice:

i. Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas
ii. Preparación de Aldehídos y Cetonas
iii. Formación de Hidratos
iv. Formación de Hemiacetales
v. Formación de Acetales
vi. Formación de Acetales Cíclicos
vii. Acetales Como Grupos Protectores
viii. Formación de Iminas
ix. Formación de Oximas
x. Formación de Hidrazonas
xi. Formación de Azinas
xii. Formación de Semicarbazonas
xiii. Ensayo de la 2,4 - Dinitrofenilhidrazina
xiv. Formación de Cianhidrinas
xv. Reacción de Wittig
xvi. Oxidación de Baeyer Villiger
xvii. Problemas Nomenclatura Aldehídos y Cetonas
xviii. Problemas Resueltos de Aldehídos y Cetonas
xix. Teorías de Enoles y Enolatos

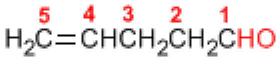
Por: Jose07070012

Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas

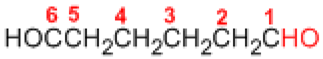
Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación -ano del alcano correspondiente por -al. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo -dial.



4,4-Dimetilpentanal

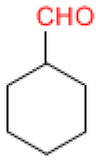


Hex-4-enal

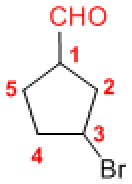


Pentanodial

El grupo -CHO unido a un ciclo se llama -carbaldehído. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

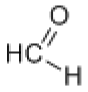


Ciclohexanocarbaldehído



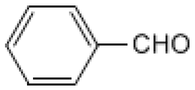
3-Bromociclopentanocarbaldehído

Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



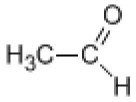
Formaldehído

(Metanal)



Benzaldehído

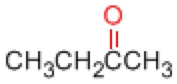
(Bencenocarbaldehído)



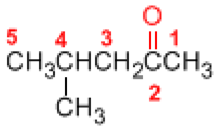
Acetaldehído

(Etanal)

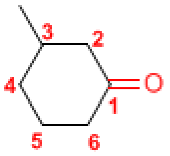
Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación -ano del alcano con igual longitud de cadena por -ona. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

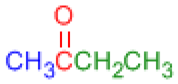


4-Metil-2-pentanona

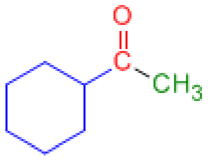


3-Metilciclohexanona

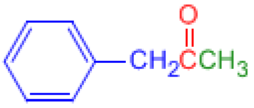
Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil cetona



Ciclohexil metil cetona

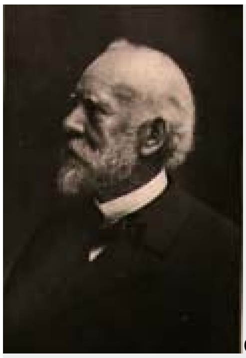


Fenil metil cetona

Siguiente >

[Volver]

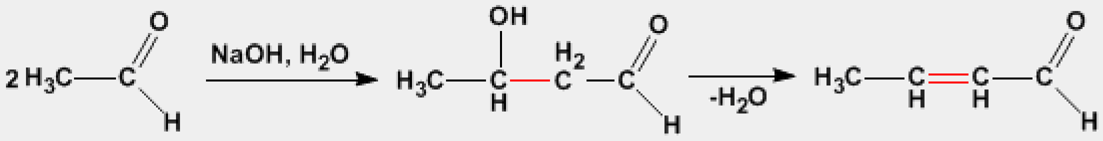
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.

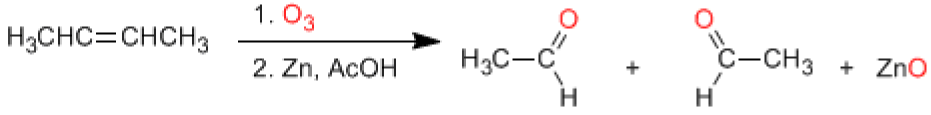


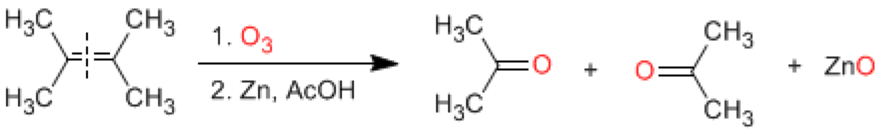
[1] [2] [3]

Preparación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas pueden ser preparados por oxidación de alcoholes, ozonólisis de alquenos, hidratación de alquinos y acilación de Friedel-Crafts como métodos de mayor importancia.

a) Ozonólisis de alquenos: Los alquenos rompen con ozono formando aldehídos y/o cetonas. Si el alqueno tiene hidrógenos vinílicos da aldehídos. Si tiene dos cadenas carbonadas forma cetonas.

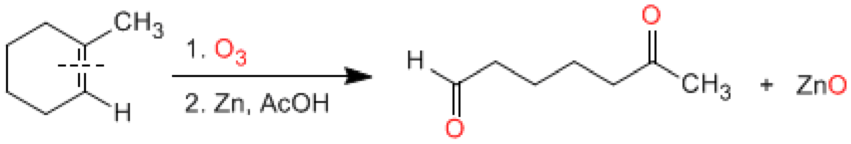




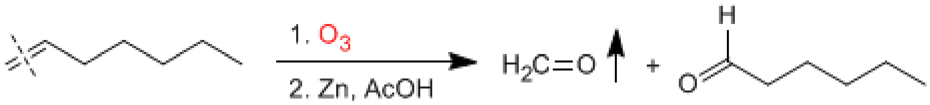
Ozonólisis

Los alquenos simétricos y terminales permiten la preparación de carbonilos mediante ozonólisis

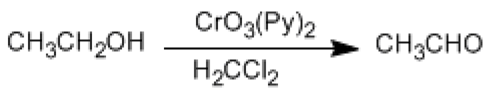
La ozonólisis de alquenos cíclicos produce compuestos dicarbonílicos:

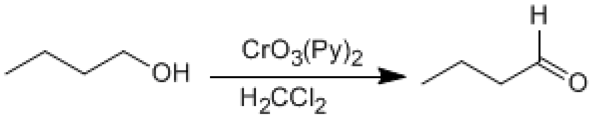


Los alquenos terminales rompen formando metanal, que separa fácilmente de la mezcla por su bajo punto de ebullición.

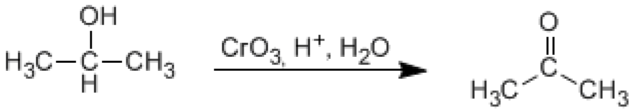


b) Oxidación de alcoholes: Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan para dar aldehídos y cetonas respectivamente. Deben tomarse precauciones en la oxidación de alcoholes primarios, puesto que sobreoxidan a ácidos carboxílicos en presencia de oxidantes que contengan agua. En estos caso debe trabajarse con reactivos anhídros, como el clorocromato de piridino en diclorometano (PCC), a temperatura ambiente.

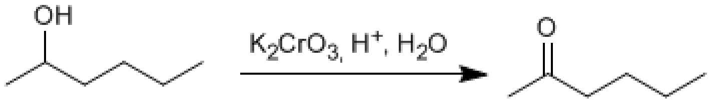


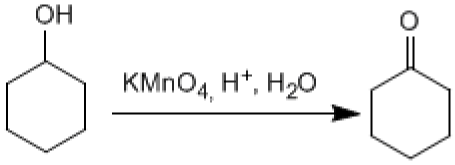


Los alcoholes secundarios dan cetonas por oxidación. Se emplean como oxidantes permanganato, dicromato, trióxido de cromo.

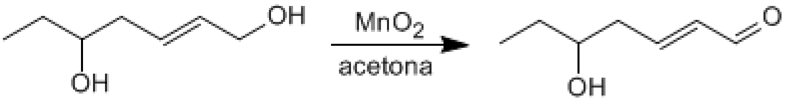


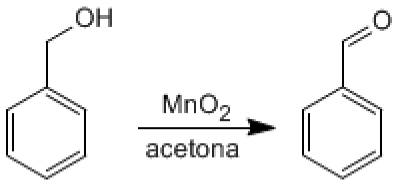
La oxidación supone la pérdida de dos hidrógenos del alcohol. Los alcoholes terciarios no pueden oxidar puesto que carecen de hidrógeno sobre el carbono.



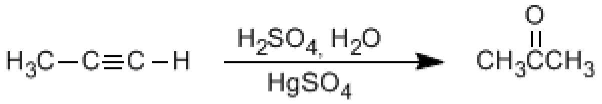


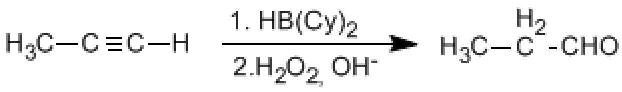
Los alcoholes alílicos y bencílicos se transforman en aldehídos o cetonas por oxidación con dióxido de manganeso en acetona. Esta reacción tiene una elevada selectividad y no oxida alcoholes que no se encuentren en dichas posiciones.



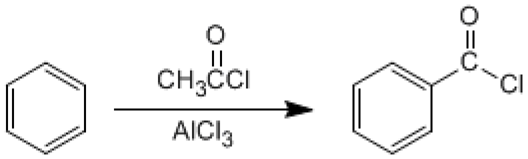


c) Hidratación de alquinos: Los alquinos se pueden hidratar Markovnikov, formando cetonas, o bien antiMarkovnivov, para formar aldehídos.





d) Acilación de Friedel-Crafts: La introducción de grupos acilo en el benceno permite la preparación de cetonas con cadenas aromáticas.

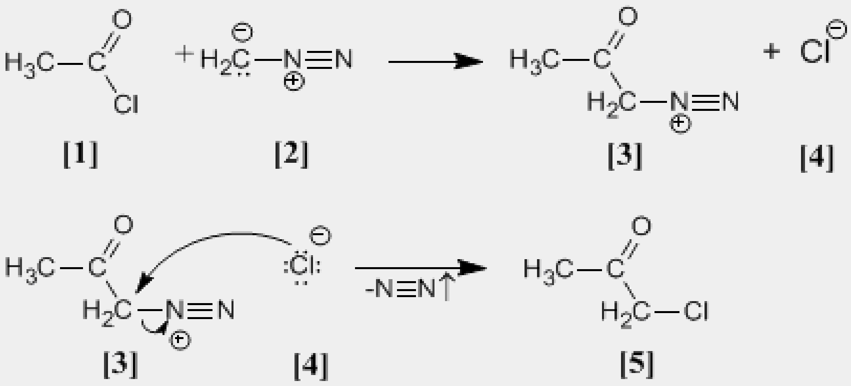


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.

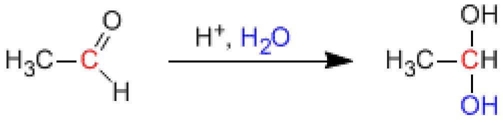


Síntesis de Arndt Eistert

Esta reacción permite transformar haluros de alcanoilo en cetonas halogenadas en su posición alfa.

Formación de Hidratos

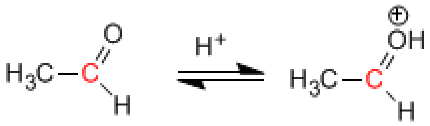
Los aldehídos y cetonas reaccionan en medio ácido acuoso para formar hidratos. El mecanismo consta de tres etapas. La primera y más rapìda consiste en la protonación del oxígeno carbonílico. Esta protonación produce un aumento de la polaridad sobre el carbono y favorece el ataque del nucleófilo. En la segunda etapa el agua ataca al carbono carbonilo, es la etapa lenta del mecanismo. En la tercera etapa se produce la desprotonación del oxígeno formándose el hidrato final.



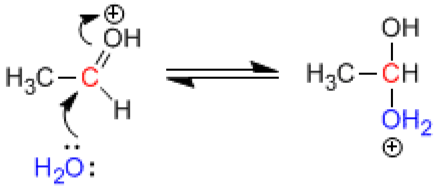
Hidrato

Mecanismo de la reacción

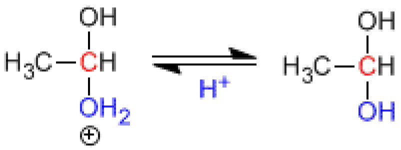
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



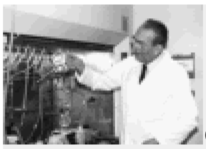
Etapa 2. Ataque nucleófilo del agua al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hidrato

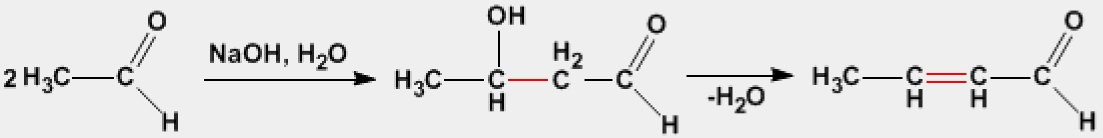


George A. Olah (1927 -)

**Origen:** Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Aldólica (Condensación)

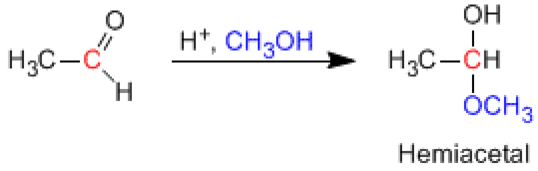
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



[1] [2] [3]

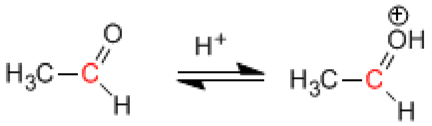
Formación de Hemiacetales

Los hemiacetales se forman por reacción de un equivalente de alcohol con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona. Esta reacción se cataliza con ácido y es equivalente a la formación de hidratos.

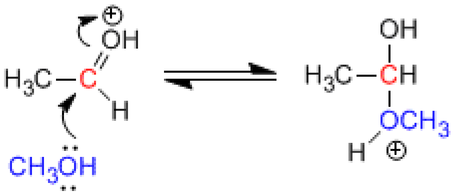


Mecanismo de la reacción:

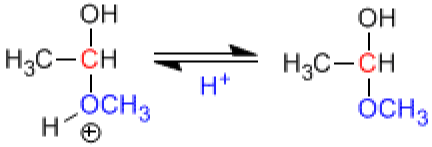
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Etapa 2. Ataque nucleófilo del metanol al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hemiacetal

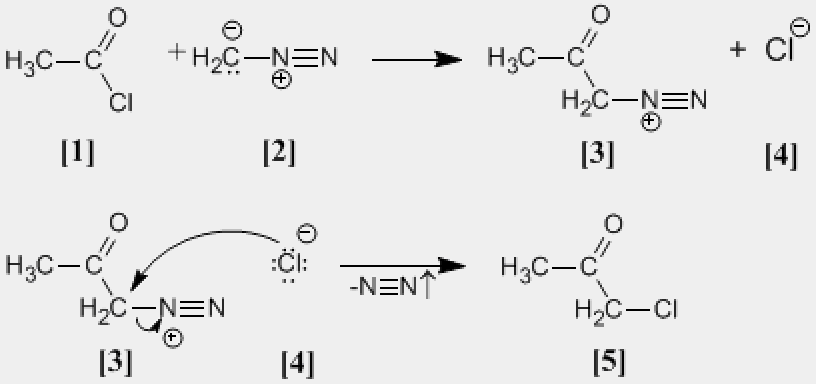


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

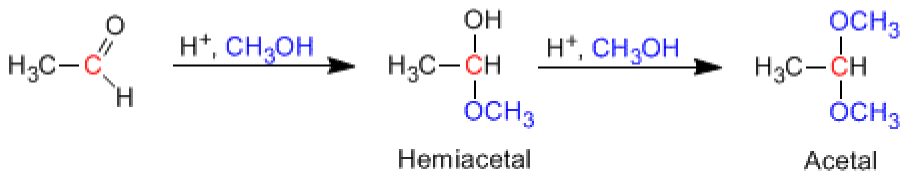
Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



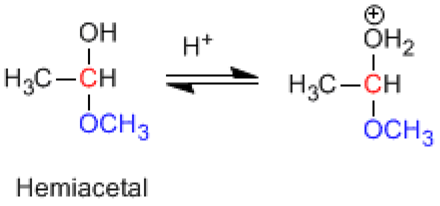
Formación de Acetales

Los aldehídos y cetonas reaccionan con alcoholes bajo condiciones de catálisis ácida, formando en una primera etapa hemiacetales, que posteriormene evolucionan por reacción con un segundo equivalente de alcohol a acetales.

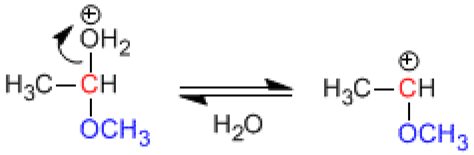


Mecanismo para la formación de acetales

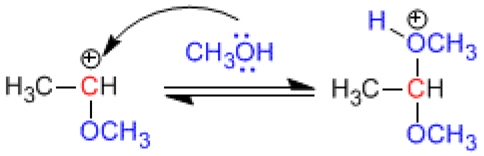
Etapa 1. Protonación del grupo hidroxilo



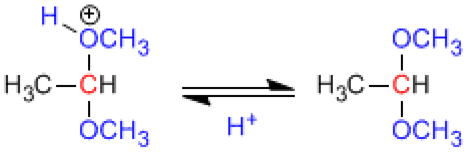
Etapa 2. Pérdida de agua.



Etapa 3. Ataque del alcohol al carbocatión



Etapa 4. Desprotonación del acetal

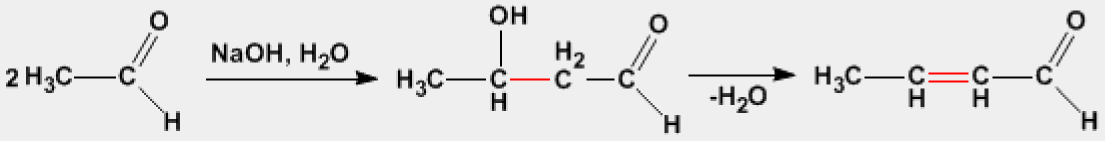


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

Aldólica (Condensación)

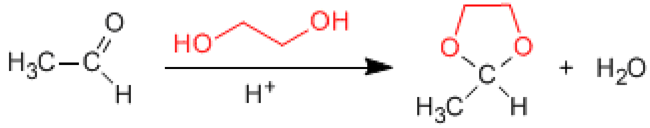
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



[1] [2] [3]

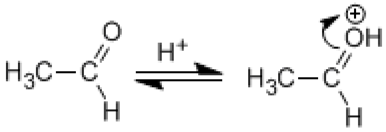
Formación de acetales cíclicos

Los 1,2- y 1,3-dioles reaccionan con aldehídos y cetonas formando acetales cíclicos. Los equilibrios se desplazan hacia el producto final eliminando el agua formada por destilación azeotrópica con benceno o tolueno.

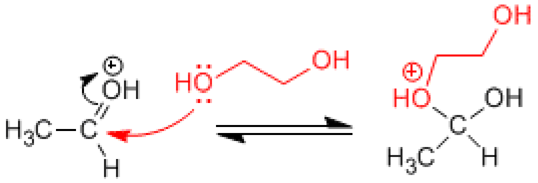


Mecanismo para la formación de acetales cíclicos:

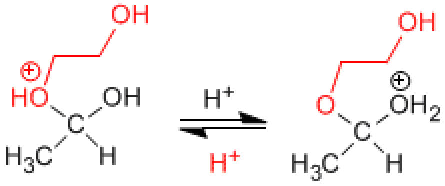
Etapa 1. Protonación del carbonilo



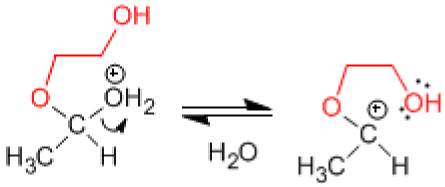
Etapa 2. Ataque nucleófilo del diol al carbonilo.



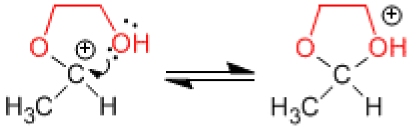
Etapa 3. Equilibrio ácido base entre el éter y el alcohol



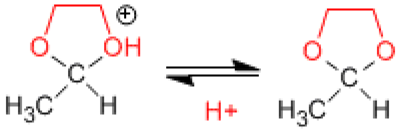
Etapa 4. Perdida de agua



Etapa 5. Ciclación



Etapa 6. Desprotonación del acetal cíclico

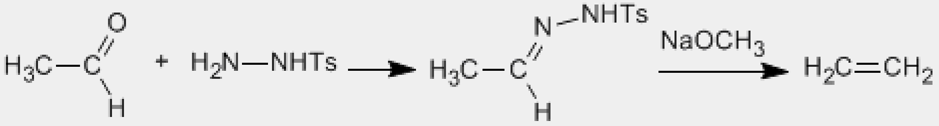


Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

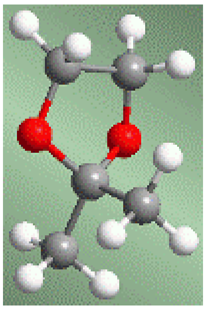
Bamford Stevens (Reacción)

Tosilhidrazonas **[2]** de aldehídos o cetonas alifáticos **[1]** reaccionan con bases fuertes para dar alquenos **[3]**.



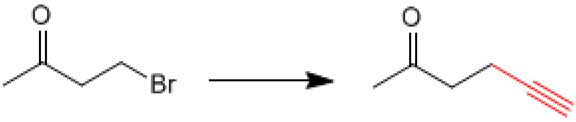
[1] [2] [3]

Acetales como grupos protectores

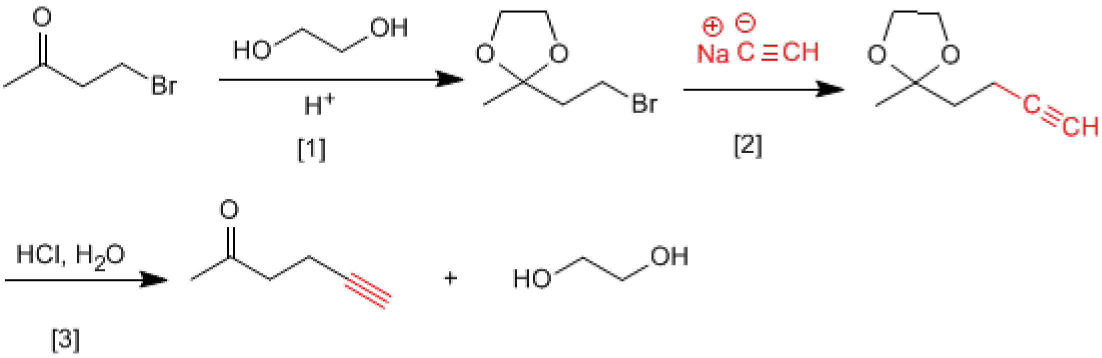


Los acetales pueden emplearse, por su estabilidad, como grupos protectores del carbonilo. El acetal es un éter, muy estable en medios básicos, aunque rompe en presencia de medios ácidos. En muchos procesos de síntesis el grupo carbonilo es incompatible con el reactivo utilizado. En estos casos debe protegerse para evitar que reaccione. La inestabilidad del acetal en medio ácido puede emplearse para desproteger el carbonilo.

Veamos algunos ejemplos:

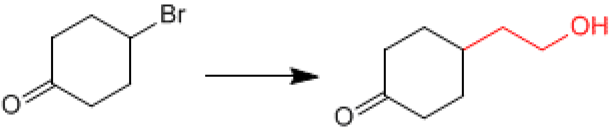


Esta transformación requiere una sustitución, empleando como nucleófilo en acetiluro de sodio. El nucleófilo puede atacar también al grupo carbonilo, para evitarlo vamos a protegerlo.

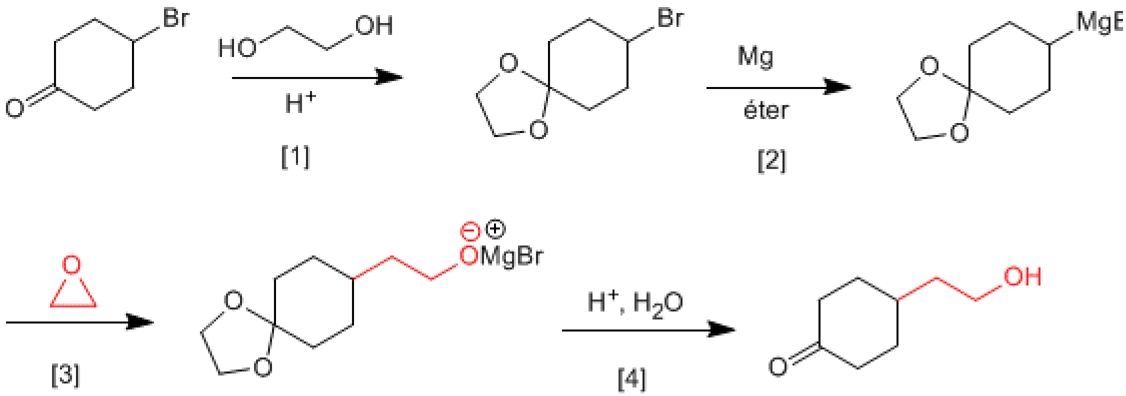


[1] Protección de la cetona.
[2] Ataque del acetiluro al carbono del bromo.
[3] Desprotección del carbonilo

Veamos un segundo ejemplo:



Es necesario proteger la cetona antes de formar el organometálico para evitar la dimerización del compuesto.



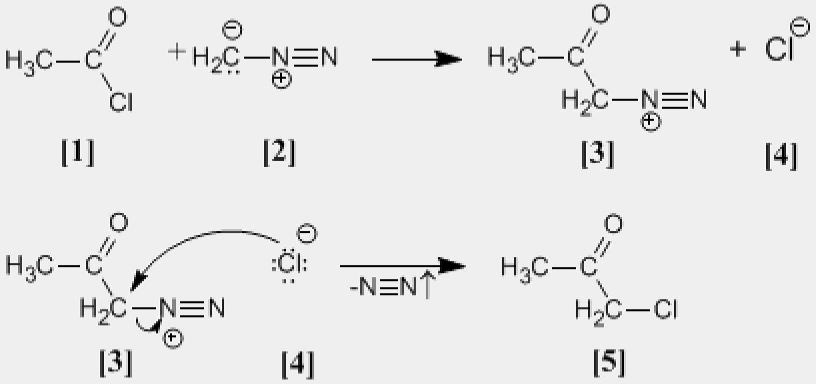
[1] Protección de la cetona.
[2] Formación del magnesiano.
[3] Apertura del oxaciclopropano.
[4] Desprotección y protonación del alcóxido.

Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

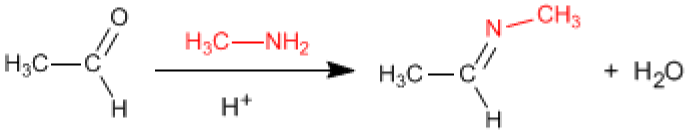
Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



Formación de Iminas

La reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con aminas primarias genera iminas **[2]**. La reacción se favorece en un medio ligeramente ácido (pH=4.5).

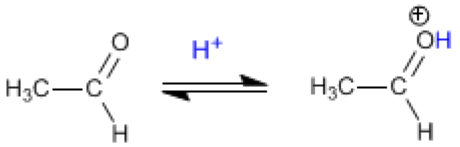


[1] [2]

El control del pH es fundamental, puesto que se requiere la protonación del oxígeno del carbonilo para favorecer el ataque nucleófilo.

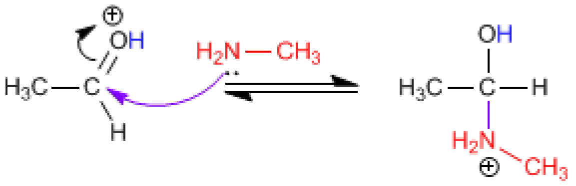
Mecanismo:

Etapa 1. Protonación del grupo carbonilo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleófilo.



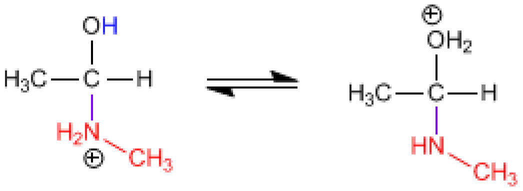
[1] [3]

Etapa 2. Ataque nucleófilo de la amina primaria al carbono carbonilo.



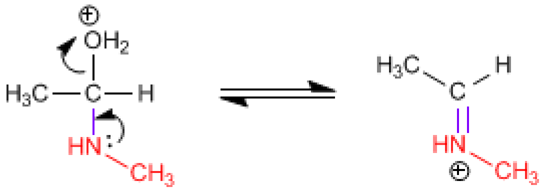
[3] [4]

Etapa 3. Protonación del grupo hidroxilo para transformarlo en buen grupo saliente.



[4] [5]

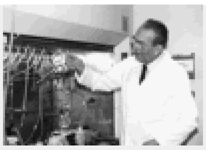
Etapa 4. Perdida de agua y formación de la imina protonada.



[5] [6]

Etapa 5. Desprotonación del catión.

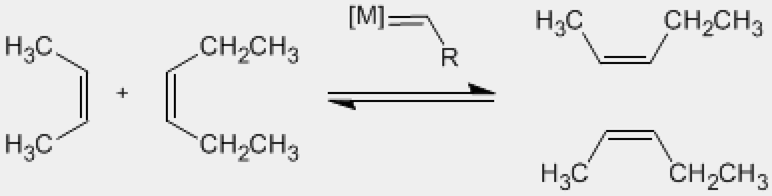
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamentes ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Metátesis de Alquenos

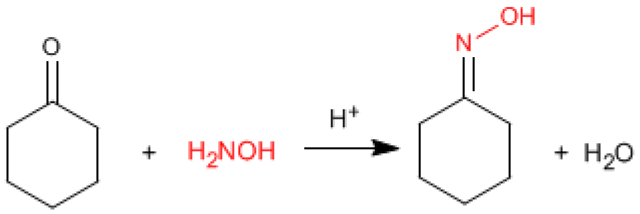
En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



[1] [2] [3]

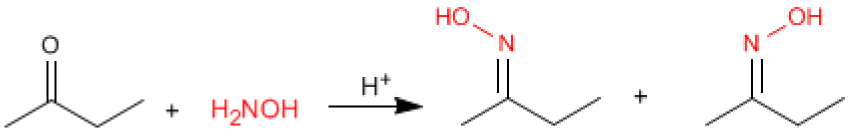
Formación de Oximas

Las oximas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** e hidroxilamina **[2]** en un medio débilmente ácido. El mecanismo es análogo al de formación de iminas.



[1] [2] [3]

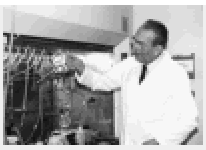
Las oximas de aldehídos y cetona asimétricas presentan isomería Z/E dependiendo de la posición del grupo hidroxilo.



(E) (Z)

Las iminas e hidrazonas (que comentaremos a continuación) también presentan esta característica.

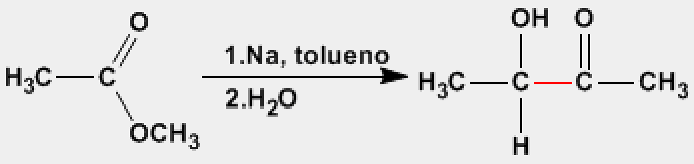
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Aciloínica (Condensación)

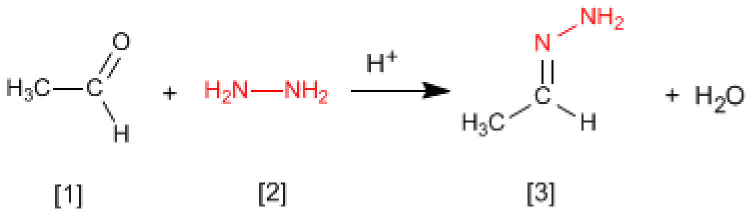
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



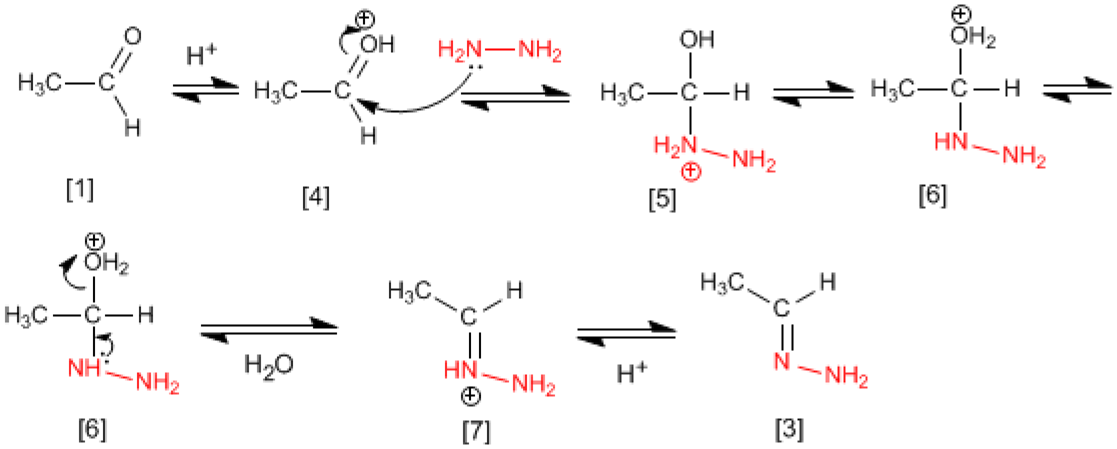
[1] [2]

Formación de Hidrazonas

Las hidrazonas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con hidrazina **[2]**. Igual que en el caso de las iminas y oximas requiere pH=4.



Aunque el mecanismo es análogo al de formación de iminas, comentaremos de nuevo los pasos.



El etanal **[1]** se protona formando su ácido conjugado **[4]**. La importante polaridad del carbono carbonilo de **[4]** favorece el ataque de la hidrazina **[2]** para formando el intermedio **[5]**. El compuesto **[5]** intercambia un protón entre el nitrógeno y el oxígeno, transformando el grupo hidroxilo en agua (buen grupo saliente). El intermedio **[6]** pierde una molécula de agua transformándose en **[7]**, cuya desprotonación da la hidrazona final **[3]**.

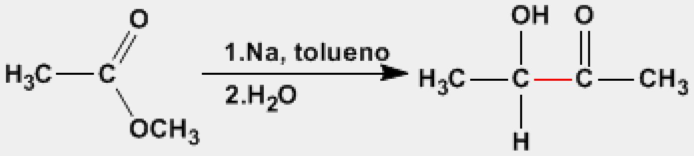
Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos.

Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Aciloínica (Condensación)

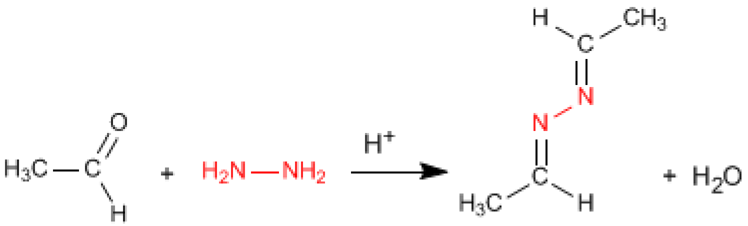
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



[1] [2]

Formación de Azinas

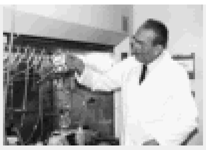
La hidrazina **[2]** reacciona con dos moleculas de aldehido **[1]** para formar azinas **[3].**



[1] [2] [3]

El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

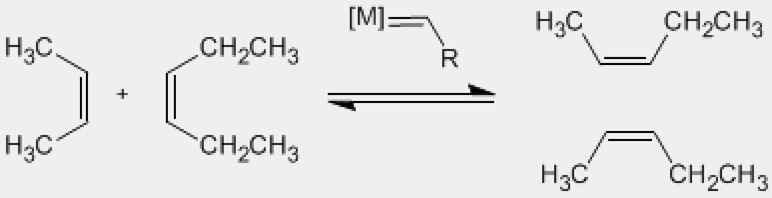
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamentes ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Metátesis de Alquenos

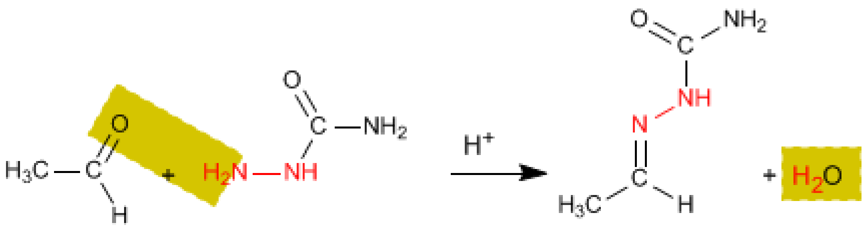
En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



[1] **[2]** **[3]**

Formación de Semicarbazonas

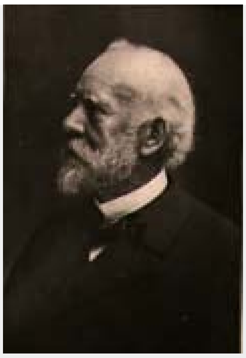
Las semicarbazonas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con semicarbazida **[2]**. Veamos un ejemplo:



[1] [2] [3]

El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

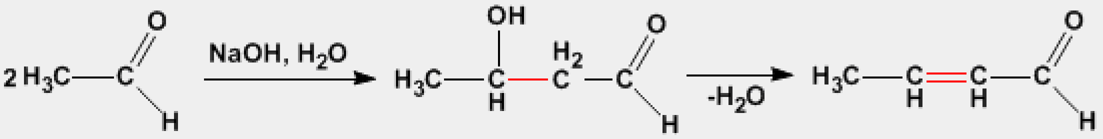
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Aldólica (Condensación)

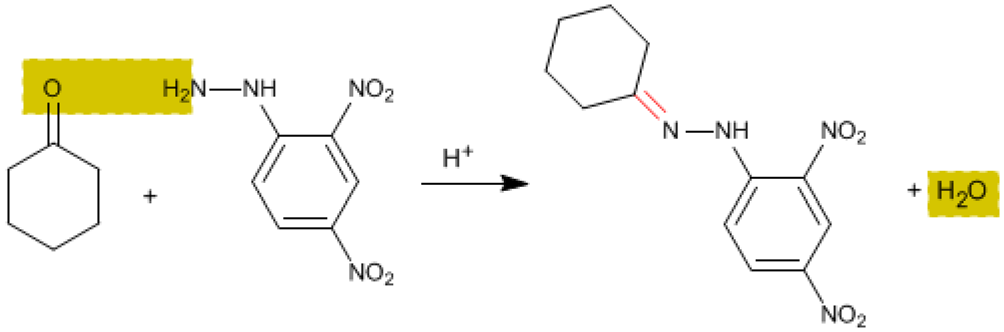
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



[1] [2] [3]

Ensayo de la 2,4-Dinitrofenilhidrazina

Se trata de un ensayo analítico específico de aldehídos y cetonas. Los carbonilos **[1]** reaccionan con 2,4-Dinitrofenilhidrazina **[2]** formando fenilhidrazonas **[3]** que precipitan de color amarillo. La aparicion de precipidado es un indicador de la presencia de carbonilos en el medio.



[1] [2] [3]

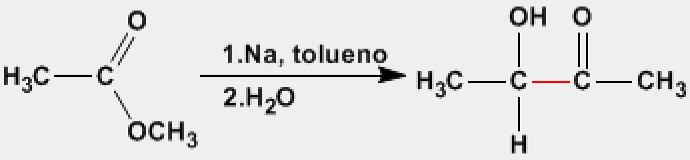
El mecanismo de la reacción es análogo al de formación de iminas.

Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Aciloínica (Condensación)

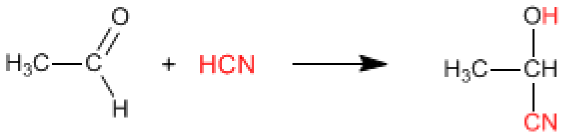
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



[1] [2]

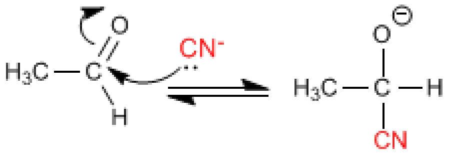
Formación de Cianhidrinas

Las cianhidrinas **[3]** se forman por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con ácido cianhídrico **[2]** y son compuestos que contienen un grupo cinano y un hidroxi sobre el mismo carbono.



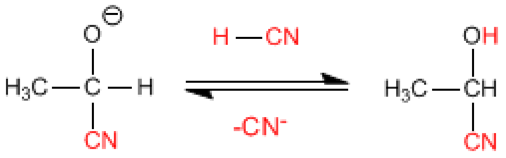
[1] [2] [3]

El mecanismo de la reacción transcurre en dos etapas:
Etapa 1. Los iones cianuro actúan como nucleófilos atacando al carbono carbonilo. El ácido cianhídrico es demasiado débil para generar cantidades importantes de cianuro, por ello, se añade cianuro de sodio o potasio al medio, garantizando la cantidad suficiente de cianuro para que la reacción transcurra en buen rendimiento.



[1] [4]

Etapa 2. En este paso el ión alcóxido **[4]** se protona arrancando hidrógenos al ácido cianhídrico. En esta etapa se regeneran los iones cianuro.



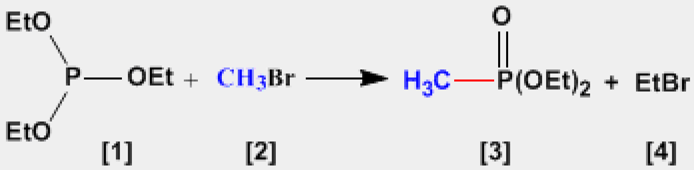
[4] [3]

Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Arbuzov (Reacción)

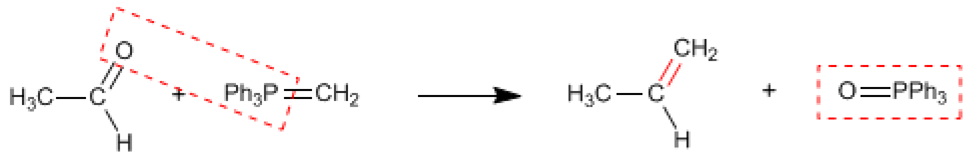
La reacción de Abuzov se emplea en la síntesis de fosfonatos **[3]** a partir de fosfitos **[1]**. Los fosfonatos obtenidos en la síntesis de Abuzov se emplean como materiales de partida en la síntesis de Horner-Wittig.



[1] [2] [3] [4]

Reacción de Wittig

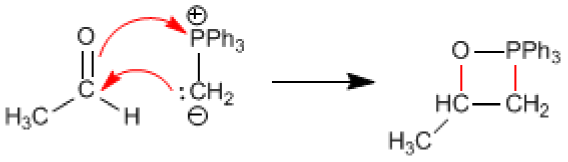
La reacción de Wittig emplea Iluros de fósforo **[2]** para transformar aldehídos y cetonas **[1]** en alquenos **[3]**. Como subproducto se obtiene el óxido de trifenilfosfina **[4].**



[1] [2] [3] [4]

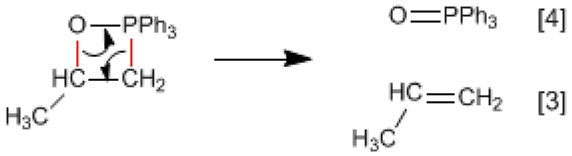
En el mecanismo de la reacción el iluro y el carbonilo se combinan para formar un oxafosfetano que rompe dejando libre el alqueno final.

Etapa 1. El etanal y el iluro se combian formando el fosfetano.



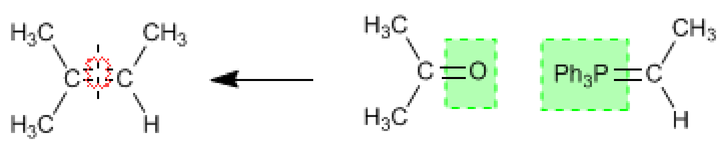
[1] [2] [5]

Etapa 2. El fosfetano rompe formando el alqueno y oxido de trifenilfosfina.



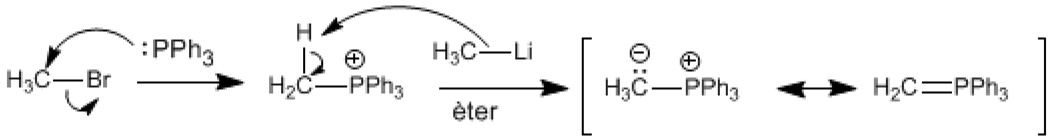
[5]

Ejemplo - Obtener mediante Wittig el 2-Metilbut-2-eno

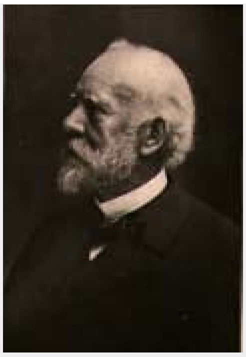


Se rompe el alqueno por el doble enlace y a cada carbono se le agrega el grupo encerrado en verde.

Los **iluros de fósforo** se preparan mediante reacción de haloalcanos y trifenilfosfina, seguido de desprotonación del carbono con base fuerte (organometálicos de litio).



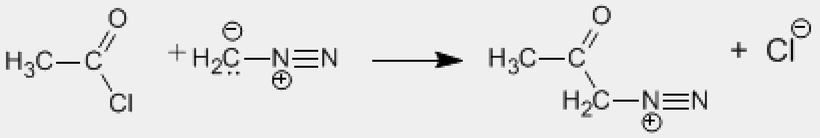
Charles Friedel (1832 - 1899)



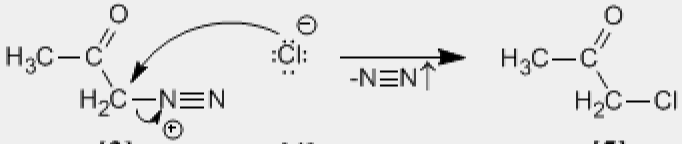
Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



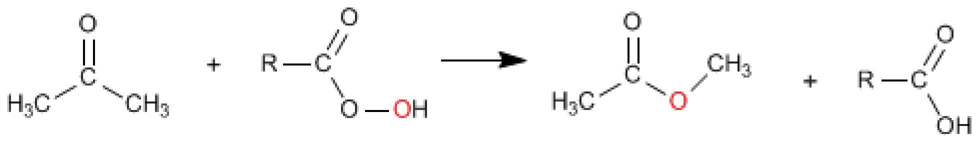
[1] [2] [3] [4]



[3] [4] [5]

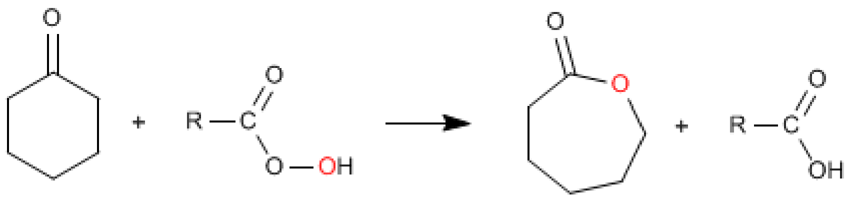
Oxidación de Baeyer Villiger

La reacción de cetonas **[1]** con perácidos **[2]** produce ésteres **[3]**. El oxígeno del perácido se inserta entre el carbono carbonilo y el carbono alfa de la cetona. Esta reacción fue descrita por Adolf von Baeyer y Victor Villiger in 1899.



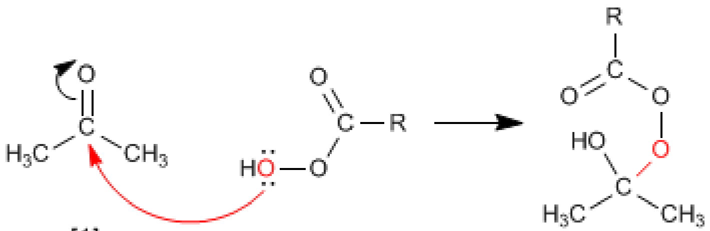
[1] [2] [3] [4]

A partir de cetonas cíclicas se obtienen ésteres cíclicos (lactonas)



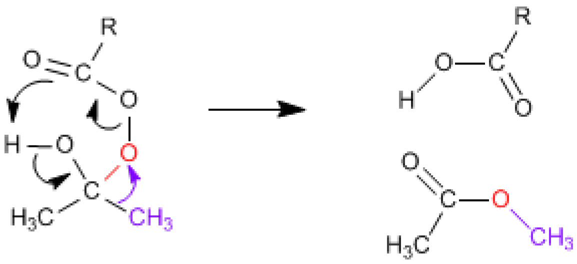
El mecanismo de Baeyer Villiger comienza con el ataque nucleófilo del perácido sobre el carbonilo, seguido de la migración del sustituyente desde el grupo carbonilo al oxígeno del perácido.

Etapa 1. Adición del perácido al carbonilo



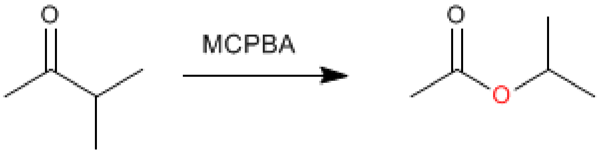
[1] [2]

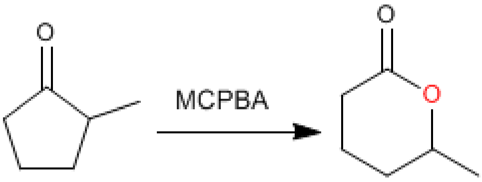
Etapa 2. Migración del sustituyente desde carbono carbonilo hacia el oxígeno (rojo)



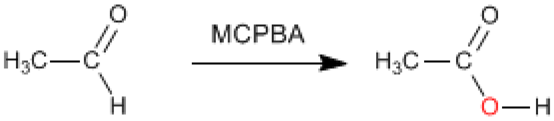
Cuando la cetona tiene dos sustituyentes diferentes migra mejor el más sustituido. Existe un orden de migración que nos ayuda a decidir que sustituyente pasa a unirse al oxígeno del perácido.

Orden de migración: H > carbono terciario > ciclohexilo > carbono secundario » fenilo > carbono primario > metilo

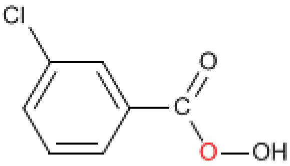




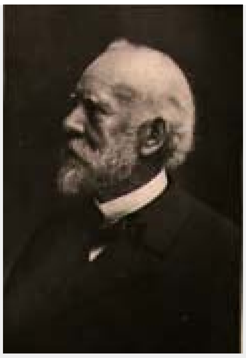
Como puede observarse en el orden de migración, el grupo que mejor migra, por su pequeño tamaño, es el hidrógeno, por ello, al tratar aldehídos con perácidos se produce la migración del hidrógeno formándose ácidos carboxílicos.



El **MCPBA** (Ácido meta-cloroperoxibenzoico) es un perácido ampliamente utilizado en la epoxidación de alquenos y también en Baeyer-Villger. La fórmula del MCPBA se muestra a continuación.



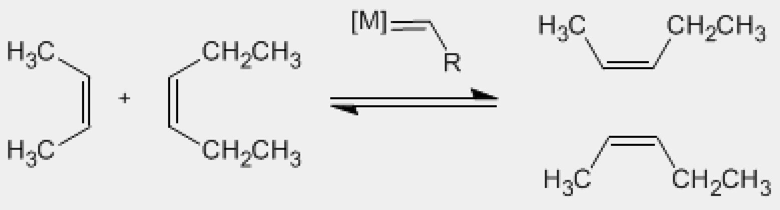
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.

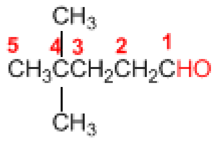


[1] **[2]** **[3]**

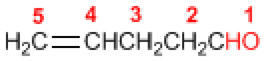
Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Reglas IUPAC

Regla 1. Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación -ano del alcano correspondiente por -al. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo -dial.



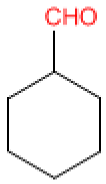
4,4-Dimetilpentanal



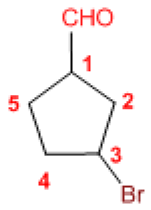
Hex-4-enal

Hexanodial

Regla 2. El grupo -CHO se denomina -carbaldehído. Este tipo de nomenclatura es muy útil cuando el grupo aldehído va unido a un ciclo. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

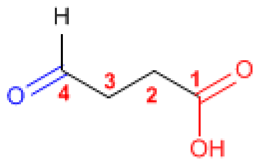


Ciclohexanocarbaldehído

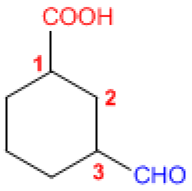


3-Bromociclopentanocarbaldehido

Regla 3. Cuando en la molécula existe un grupo prioritario al aldehído, este pasa a ser un sustituyente que se nombra como oxo- o formil-.



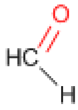
Àcido 4-oxobutanoico



Àcido 3-formilciclohexanocarboxílico

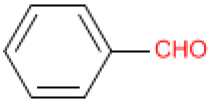
Tanto -carbaldehído como formil- son nomenclaturas que incluyen el carbono del grupo carbonilo. -carbaldehído se emplea cuando el aldehído es grupo funcional, mientras que formil- se usa cuando actúa de sustituyente.

Regla 4. Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



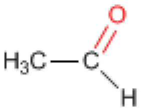
Formaldehído

(Metanal)



Benzaldehído

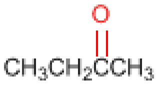
(Bencenocarbaldehído)



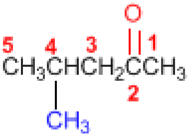
Acetaldehído

(Etanal)

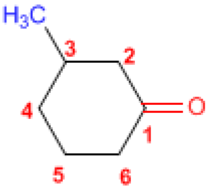
Regla 5. Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación -ano del alcano con igual longitud de cadena por -ona. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

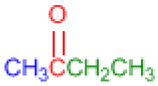


4-Metil-2-pentanona

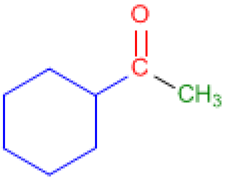


3-Metilciclohexanona

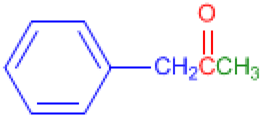
Regla 6. Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil cetona

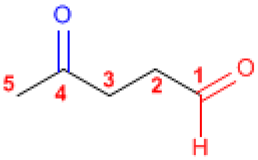


Ciclohexil metil cetona

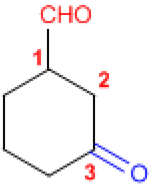


Fenil metil cetona

Regla 7. Cuando la cetona no es el grupo funcional de la molécula pasa a llamarse oxo-.



4-Oxopentanal

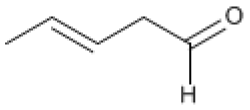


3-Oxociclohexanocarbaldehído

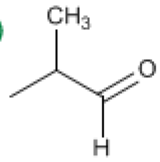
Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.1

Nombra los siguientes aldehídos y cetonas:

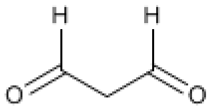
a)



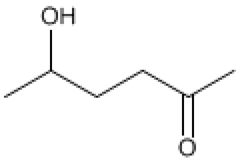
b)



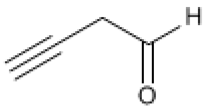
c)



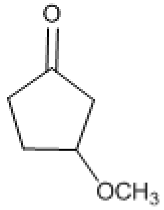
d)



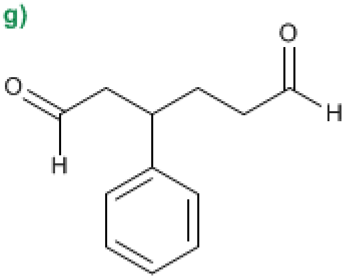
e)



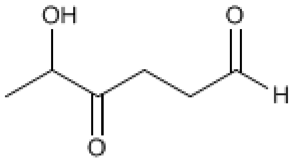
f)



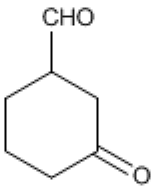
g)



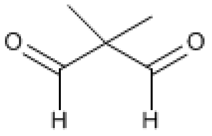
h)



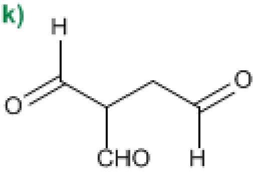
i)



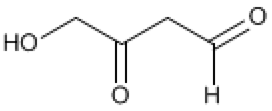
j)



k)

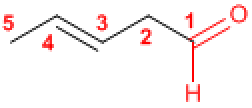


l)

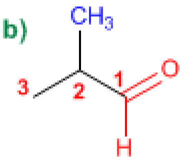


Solución

a)



b)



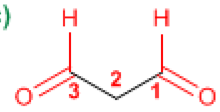
1. Cadena principal: 5 carbonos (pentano)

2. Numeración: comienza en el aldehído (grupo funcional)
Grupo funcional: aldehído
3. Nombre: Pent-3-enal

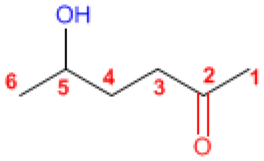
1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Numeración: localizador más bajo al aldehído.
3. Grupo funcional: aldehído
4. Sustituyentes: metilo en 2.
5. Nombre: 2-Metilpropanal

Los aldehídos y cetonas son prioritarios sobre alquenos y alquinos, y se numeran otorgándoles el localizador más bajo

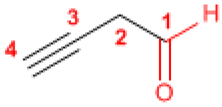
c)



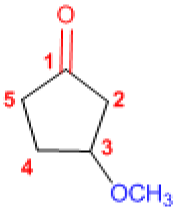
d)



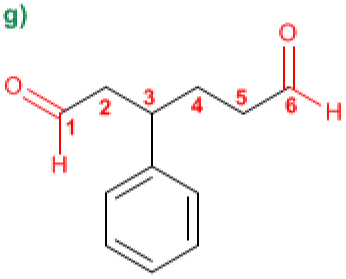
e)



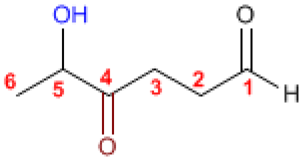
f)



g)



h)



1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehido)
3. Nombre: Propanodial

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: asignar el menor localizador a la cetona
4. Sustituyentes: hidroxi en 5.
5. Nombre: 5-Hidroxihexan-2-ona

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Nombre: But-3-inal

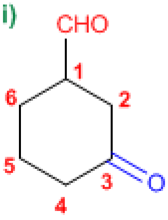
1. Cadena principal: ciclo de 5 miembros (ciclopentano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: comienza en la cetona y prosigue hacia el sustituyente
4. Sustituyentes: metoxi en 3.
5. Nombre: 3-Metoxiciclopentanona

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehido (dialdehido)
3. Numeración: comienza en el extremo que otorga al fenilo el localizador más bajo.
4. Sustituyentes: fenilo en 3.
5. Nombre: 3-Fenilhexanodial

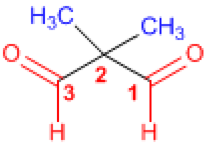
1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxi en 5 y oxo en 4.
5. Nombre: 5-Hidroxi-4-oxohexanal

Los aldehídos son prioritarios sobre las cetonas que pasan a nombrarse como sustituyentes (oxo-)

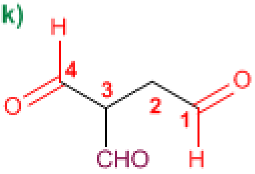
i)



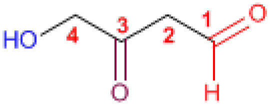
j)



k)



l)



1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: aldehído (-carbaldehído)
3. Numeración: menor localizador al grupo -CHO (este no se numera)
4. Sustituyentes: cetona (oxo-) en 3
5. Nombre: 3-Oxociclohexanocarbaldehído

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Sustituyentes: metilos en 2,2.
4. Nombre: 2,2-Dimetilpropanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Sustituyentes: formil en 3
4. Nombre: 3-Formilbutanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxi en 4 y oxo en 3.
5. Nombre: 4-Hidroxi-3-oxobutanal

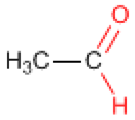
Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.2

Dibuja la estructura de los siguientes aldehídos y cetonas:

a) Etanal (acetaldehído)
b) 3-Metilbutanal
c) Benzaldehído
d) 4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído
e) 3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído
f) 2-Metil-2,5-octanodiona
g) 2,5-Dioxooctanodial
h) 1,3-Ciclohexanodiona
i) 3-Metil-3-pentenal
j) 3-Oxobutanal
k) 3-Hidroxiciclopentanona
l) 4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

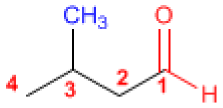
Solución

a)



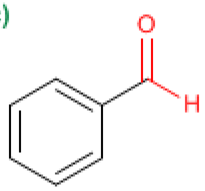
Etanal (acetaldehído)

b)



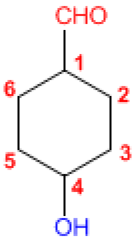
3-Metilbutanal

c)



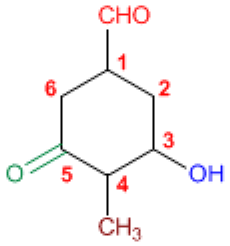
Benzaldehído

d)



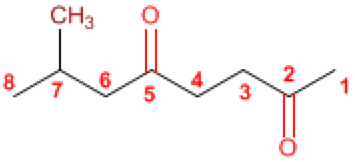
4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído

e)



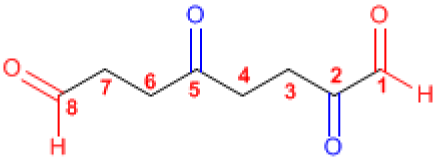
3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído

f)



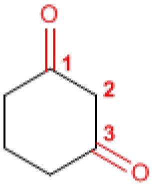
7-Metil-2,5-octanodiona

g)



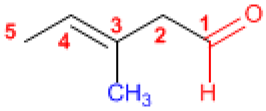
2,5-Dioxooctanodial

h)



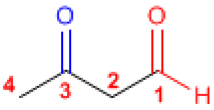
1,3-Ciclohexanodiona

i)



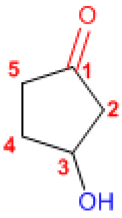
3-Metil-3-pentenal

j)



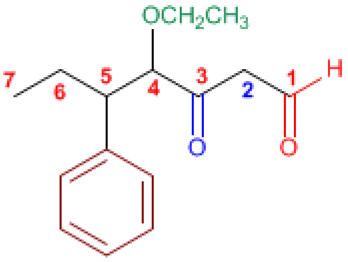
3-Oxobutanal

k)



3-Hidroxiciclopentanona

l)

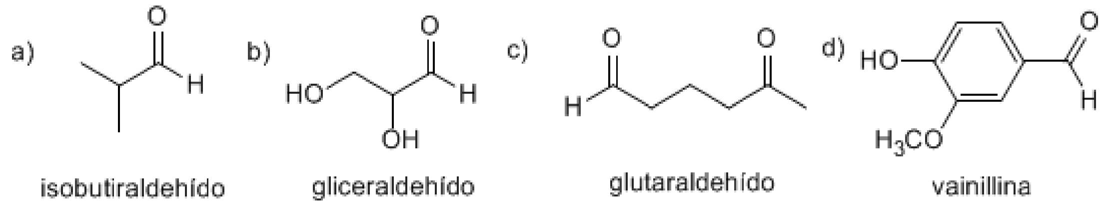


4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

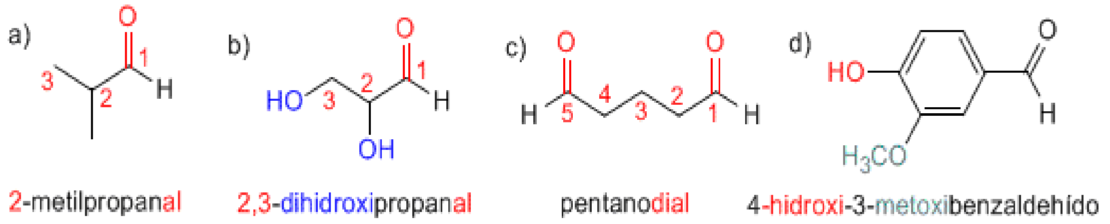
PROBLEMAS RESUELTOS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Aldehídos y Cetonas: Problema 1

1) A continuación se dan nombres comunes y las fórmulas estructurales de algunos compuestos carbonílicos. Indique el nombre correspondiente según la IUPAC.



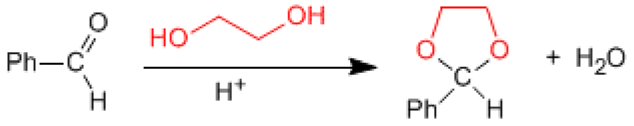
Solución



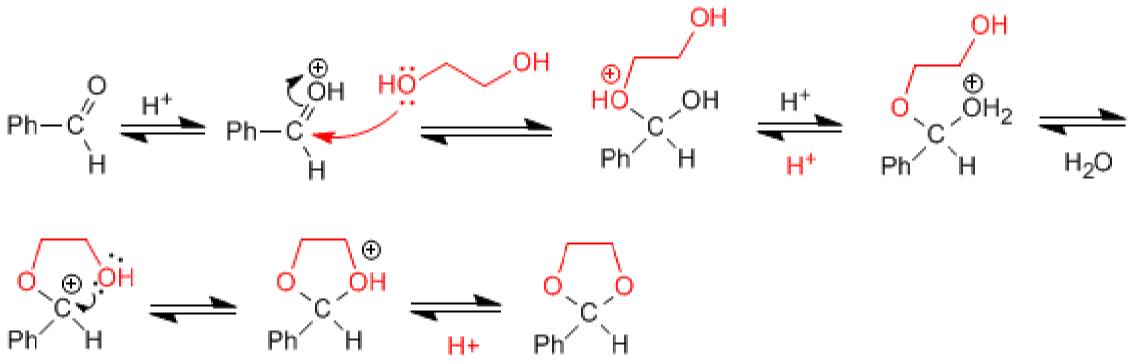
Aldehídos y cetonas: Problema 2

Dibuje la estructura del acetal que se forma cuando el benzaldehído se calienta con 1,2-etanodiol en medio ácido. Escriba un mecanismo detallado que justifique su formación. Describa paso a paso la hidrólisis de este acetal en medio ácido acuoso.

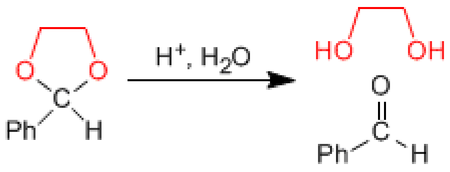
SOLUCIÓN



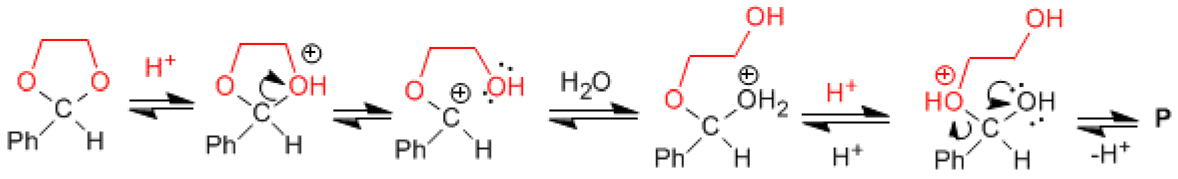
Mecanismo de formación del acetal:



La hidrólisis del acetal en medio ácido acuoso sigue es etapas inversas a la síntesis.



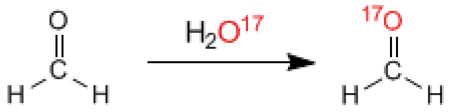
Mecanismo de hidrólisis del acetal cíclico.



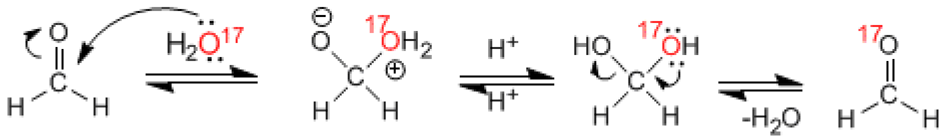
Aldehídos y Cetonas: Problema 3

Cuando se disuelve formaldehido en agua marcada con ^{17}O, se observa que después de unas horas tanto el hidrato del formaldehido como el formaldehido han incorporado el isótopo ^{17}O. Sugiera una explicación razonable de este hecho.

SOLUCION



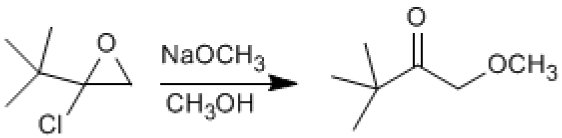
Mecanismo:



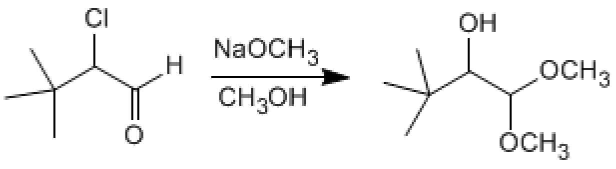
Aldehídos y Cetonas: Problema 4

Sugiera un mecanismo razonable para una de las siguientes reacciones:

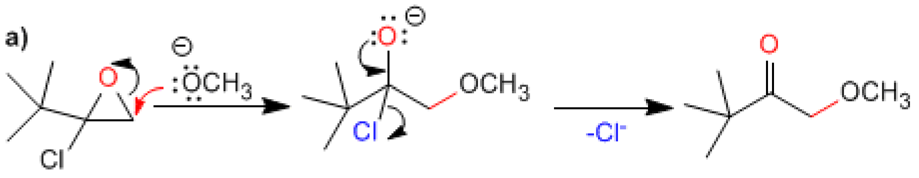
a)



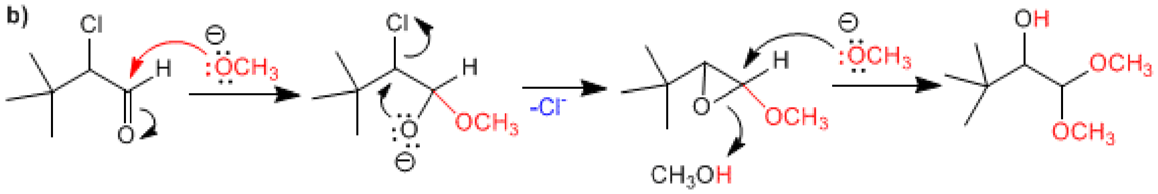
b)



SOLUCION



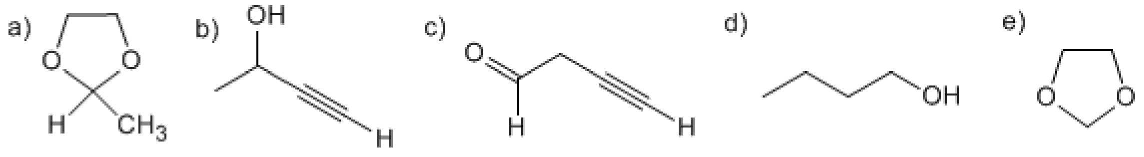
La primera etapa consiste en la apertura del oxaciclopropano sobre el carbono menos sustituido. En la segunda etpa, la cesión del par del oxígeno elimina el cloro, formándose un carbonilo.



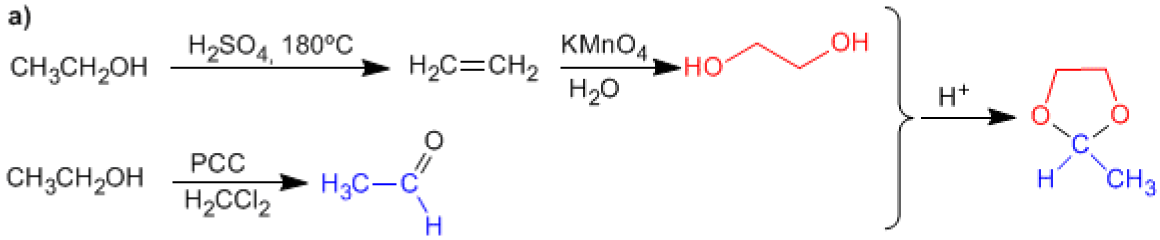
En el primer paso hay dos posibles posiciones de ataque; el carbono carbonilo y el carbono del cloro. Como el producto final no tiene metóxido en el carbono del cloro, atacamos al carbonilo. En la segunda etapa se produce una sustitución nucleófila intramolecular. Para terminar el metóxido abre el epóxido.

Aldehídos y Cetonas: Problema 5

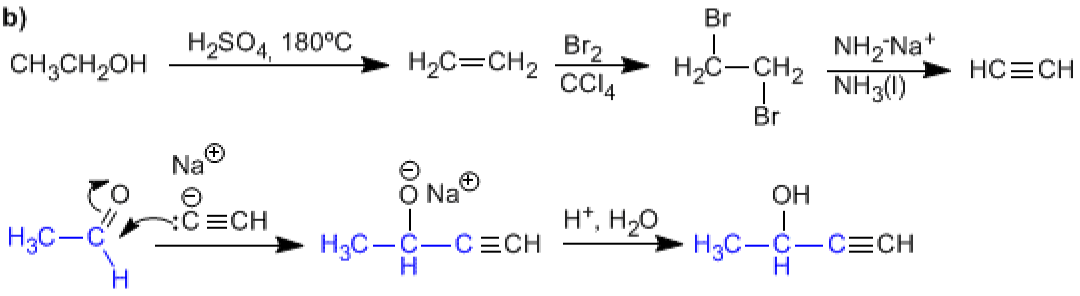
Usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono y los reactivos que necesite, describa una síntesis eficiente de cada una de las sustancias siguientes:



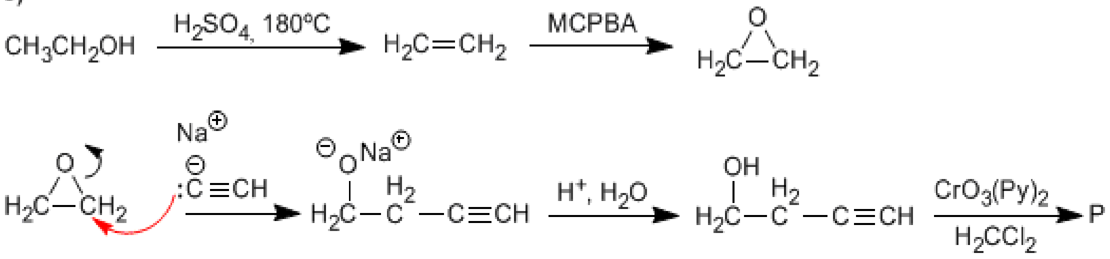
SOLUCIÓN



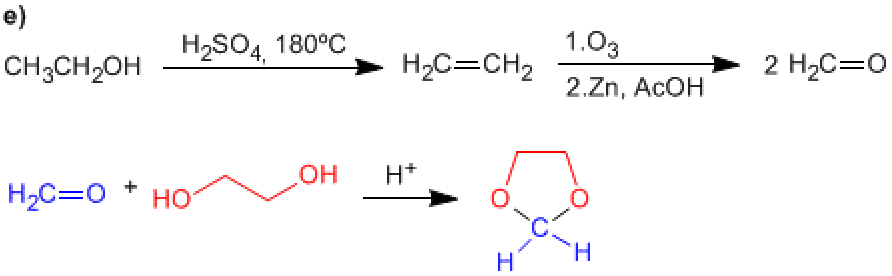
b)



c)

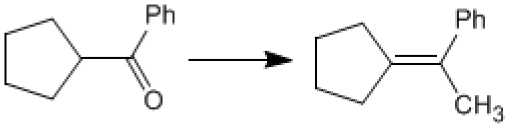


e)

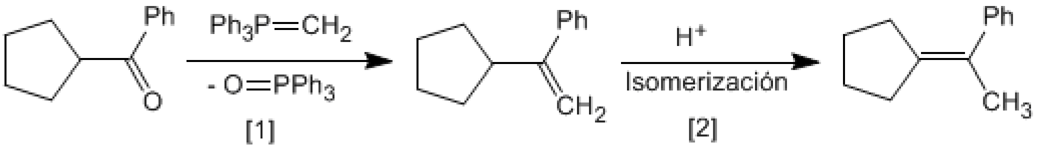


Aldehídos y Cetonas: Problema 6

Utilizando los reactivos necesarios, indicar las etapas que permiten realizar la siguiente transformación:



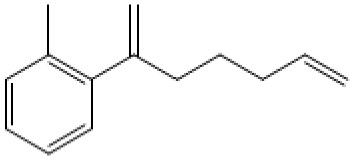
SOLUCIÓN



[1] Reacción de Wittig
[2] Isomerización en medio ácido, impulsada por la mayor estabilidad del alqueno interno.

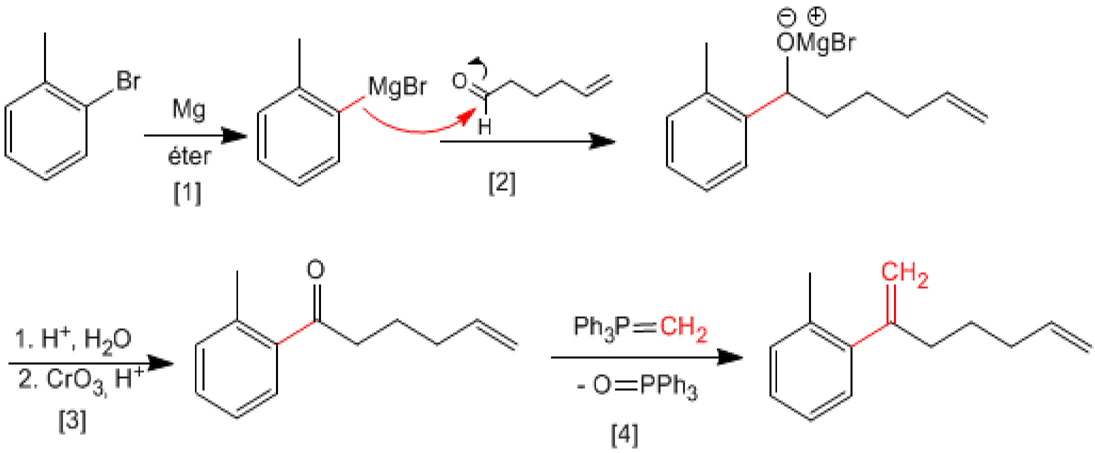
Aldehídos y Cetonas: Problema 7

A partir de 5-hexenal y o-bromotolueno obtener el siguiente producto.



Pueden ser necesarios reactivos orgánicos e inorgánicos adicionales.

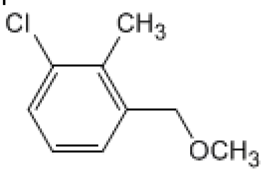
SOLUCIÓN



[1] Formación del magnesiano
[2] Ataque nucleófilo del magnesiano al carbonilo.
[3] Hidrólisis y posterior oxidación del alcohol secundario.
[4] Reacción de Wittig entre la cetona y el trifenilmetilenfosforano.

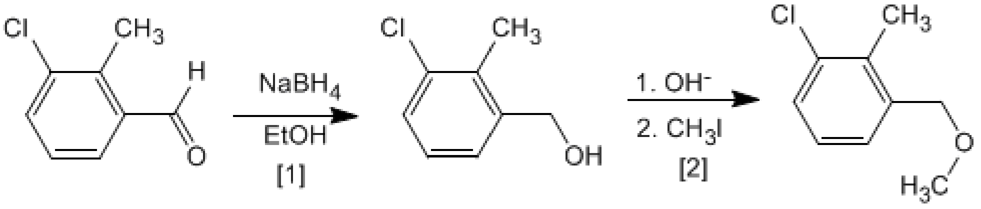
Aldehídos y Cetonas: Problema 8

Obtener a partir de 3-cloro-2-metilbenzaldehído y de los reactivos



necesarios
el compuesto siguiente:

SOLUCIÓN

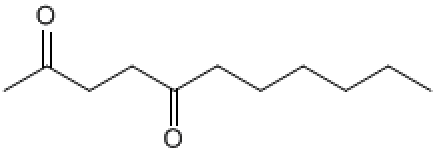


[1] Reducción del aldehído a alcohol

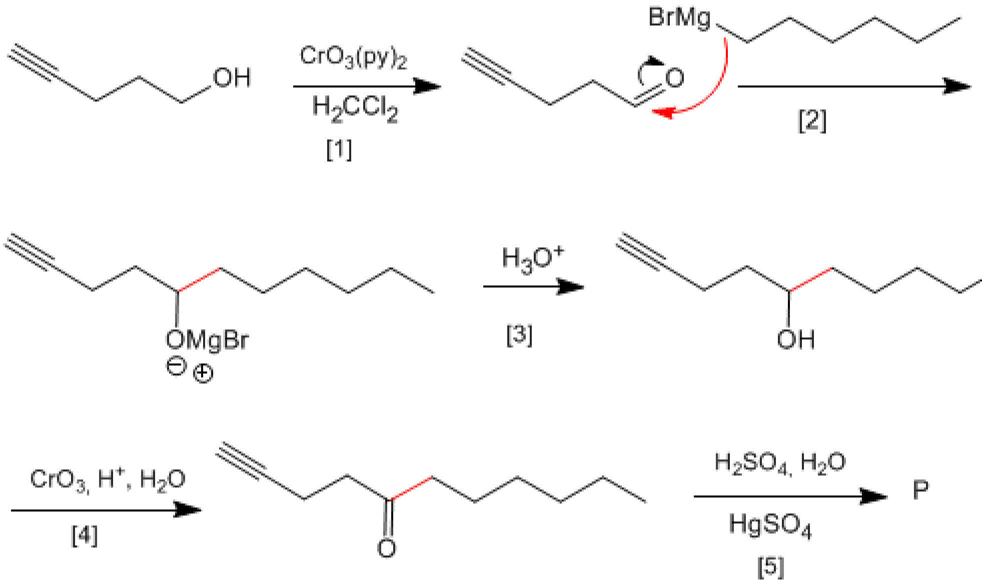
[2] Síntesis de Williamson de éteres.

Aldehídos y Cetonas: Problema 9

A partir de 4-pentin-1-ol obtener:



SOLUCIÓN

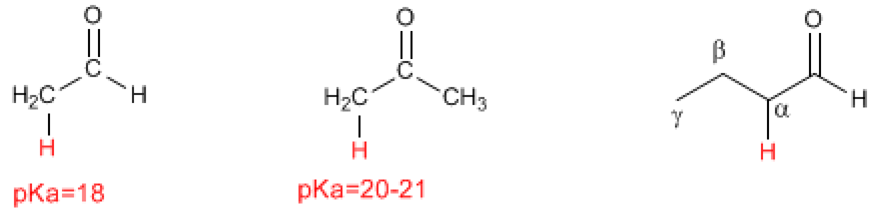


[1] Oxidación del alcohol a aldehído
[2] Formación del enlace carbono-carbono mediante organometálicos de magnesio
[3] Protonación del alcohol
[4] Oxidación del alcohol con Jones (Puedes utilizar también $CrO_3(py)_2$)
[5] Hidratación Markovnikov del alquino, para formar cetonas

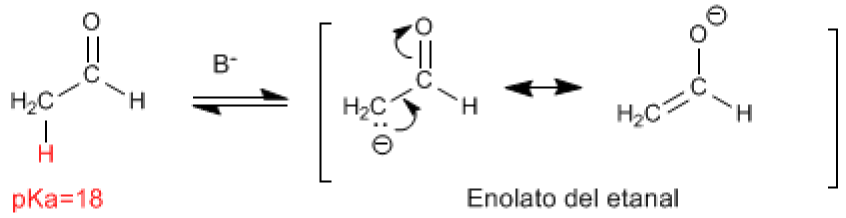
TEORÍA DE ENOLES Y ENOLATOS

Formación de Enolatos

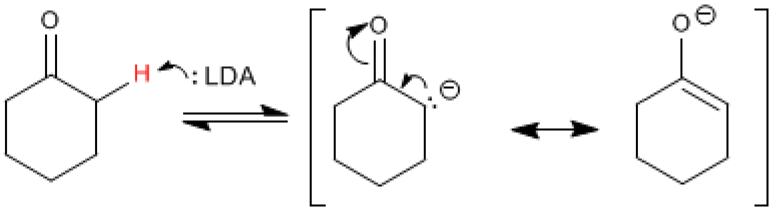
Los aldehídos y cetonas presentan hidrógenos ácidos en la posición vecina al grupo carbonilo, conocida como posición alfa. Estos hidrógenos presentan un pKa comprendido entre 18 y 21.



La acidez de los hidrógenos ɑ es debida a la estabilización de la base conjugada (enolato) por resonancia.



Enolato del etanal

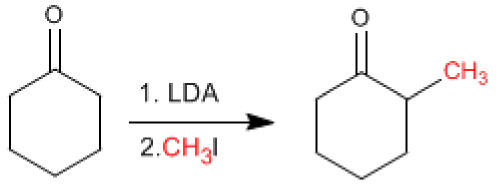


Enolato de la ciclohexanona

Alquilación de Enolatos

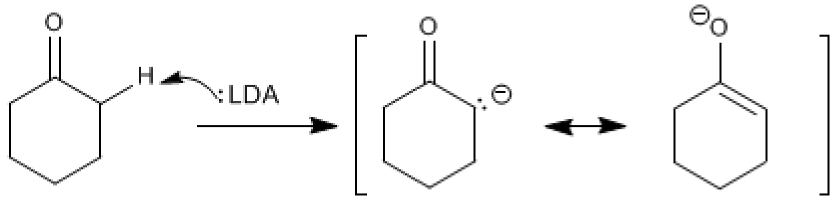
Los enolatos actúan como nucleófilos a través del carbono atacando a un gran número de electrófilos (haloalcanos, epóxidos, carbonilos, ésteres.....). En este punto nos fijaremos en la reacción entre enlolatos y haloalcanos, que permite añadir cadenas carbonadas a la posición a de la cadena.

La Ciclohexanona se convierte en 2-Metilciclhexanona por tratamiento con LDA seguido de yoduro de metilo.

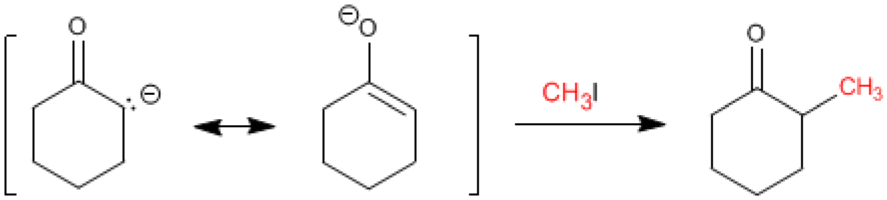


Etapas del mecanismo por el que se alquila la ciclohexanona:

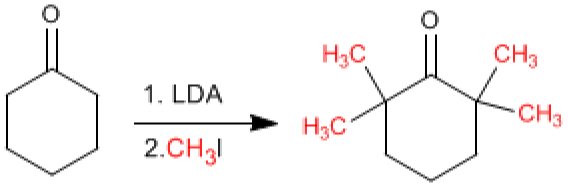
Etapa 1. Formación del enolato



Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el haloalcano (Reacción de tipo S_N2)



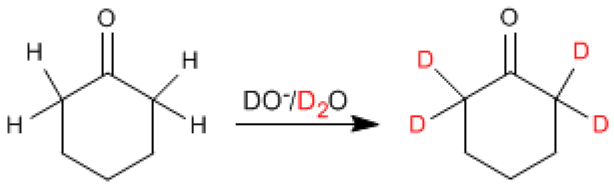
Las reacciones de alquilación tienen dos importantes problemas.
1. Competencia con la condensación aldólica. Los carbonilos en medio básico tienden a condensar para formar aldoles.
2. La reacción es difícil de controlar y tiende a polialquilar el carbonilo.



Ciclohexanona polialquilada

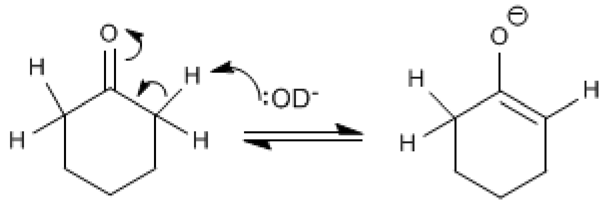
Intercambio hidrógeno - Deuterio

Los aldehídos y cetonas intercambian sus hidrógenos a por deuterios cuando se tratan con DO^-/D_2O o con D^+/D_2O. En medios básicos la reacción transcurre a través de enolatos y en medios ácidos los intermedios formados son enoles.

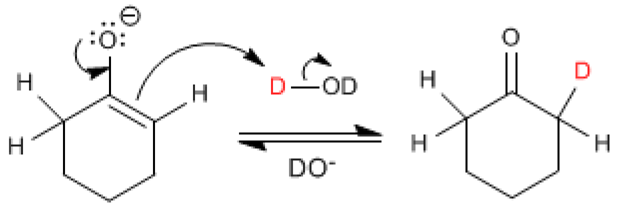


El mecanismo del intercambio hidrógeno-deuterio transcurre en los siguientes pasos:

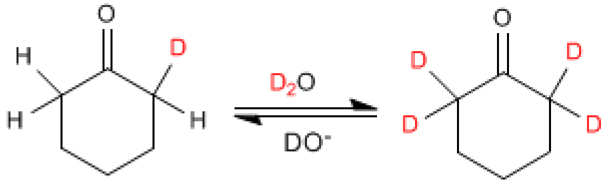
Etapa 1. Formación del enolato



Etapa 2. Transferencia del deuterio al enolato



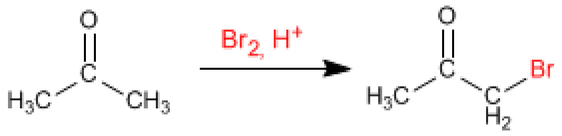
Etapa 3. Sustitución del resto de hidrógenos



Halogenación de aldehídos y cetonas

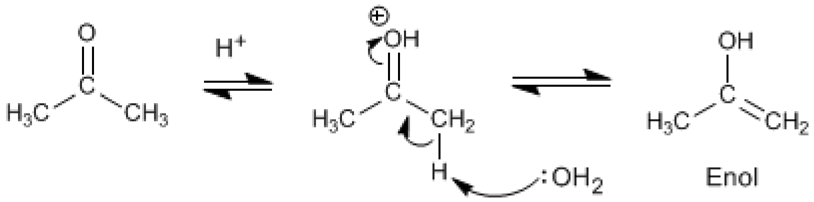
Los aldehídos y cetonas reaccionan con halógenos en medios ácidos o básicos produciéndose la sustitución de hidrógenos a por halógenos.

Halogenación de la propanona en medio ácido:

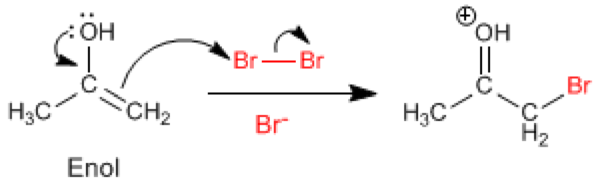


El mecanismo de halogenación en **medio ácido** tiene las siguientes etapas:

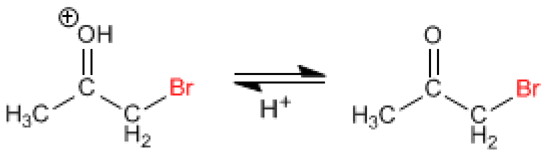
Etapa 1. Formación del enol



Etapa 2. Ataque nucleófilo del enol sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.

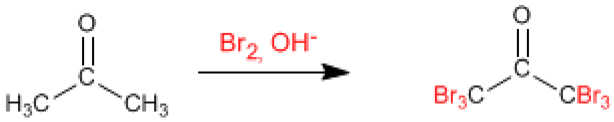


Etapa 3. Desprotonación



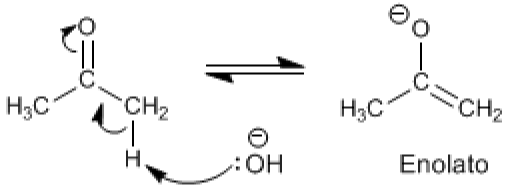
Trabajando con un equivalente de reactivo la halogenación para en una primera adición y no ocurren polialogenaciones. El paso clave del mecanismo es la formación del enol y esta etapa requiere protonar el oxígeno del carbonilo. Una vez halogenada la posición a el oxígeno se vuelve menos básico, debido al efecto electronegativo del bromo, protonándose peor .

Halogenación de la propanona en **medio basico**:

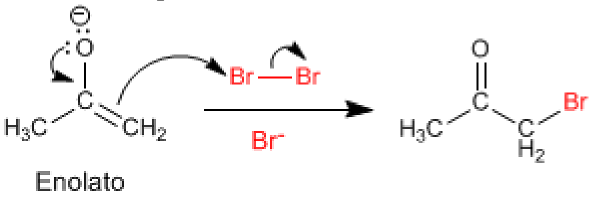


La halogenación en medio básico tiene el siguiente mecanismo:

Etapa 1. Formación del enolato



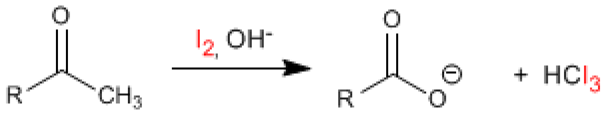
Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.



Este mecanismo se repite otras 5 veces sustituyendo todos los hidrógenos a por halógenos. En este caso la reacción no para puesto que el producto halogenado es más reactivo que la propanona de partida. La base arranca mejor los hidrógenos en el producto halogenado (son más ácidos), haciendo imposible parar la reacción.

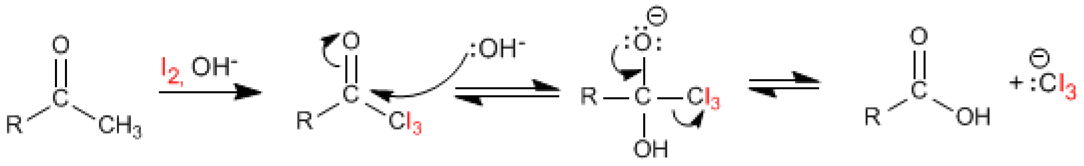
Reacción del Haloformo (Yodoformo)

Las cetonas metílicas **[1]** reaccionan con halógenos en medios básicos generando carboxilatos **[2]** y haloformo [**3**].



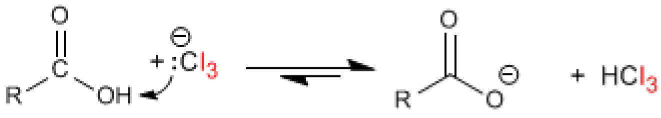
[1] [2] [3]

El mecanismo consiste en halogenar completamente el metilo, sustituyendo en una etapa posterior el grupo $-CX_3$ formado por -OH.



[1] [4] [5] [6] [7]

El grupo CI_3^- es muy básico y desprotona el ácido carboxílico formándose yodoformo y el carboxilato.

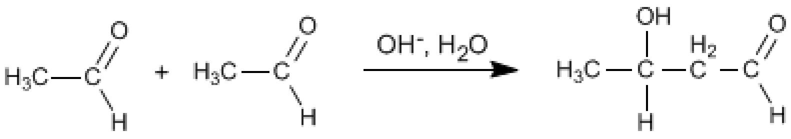


[6] [7] [2] [3]

Esta reacción (con yodo) puede emplearse como ensayo analítico para identificar cetonas metílicas aprovechando que el yodoformo precipita de color amarillo.

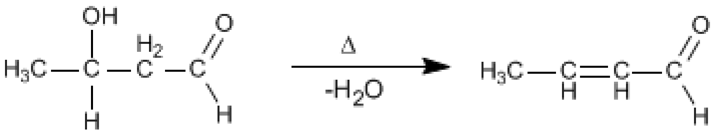
Condensación Aldólica

Aldehídos y cetonas [1] condensan en medios básicos formando aldoles [2]. Esta reacción se denomina condensación aldólica.



[1] [2]

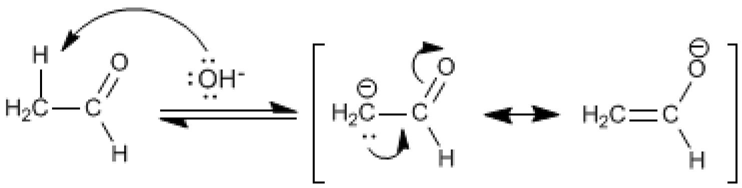
El aldol [2] formado deshidrata en el medio básico por calentamiento para formar un α,β-insaturado [3].



[2] [3]

El mecanismo de la condensación aldólica transcurre con formación de un enolato, que ataca al carbonilo de otra molécula. En esta condensación se forma un enlace carbono-carbono entre el carbonilo de una molécula y el carbono α de la otra.

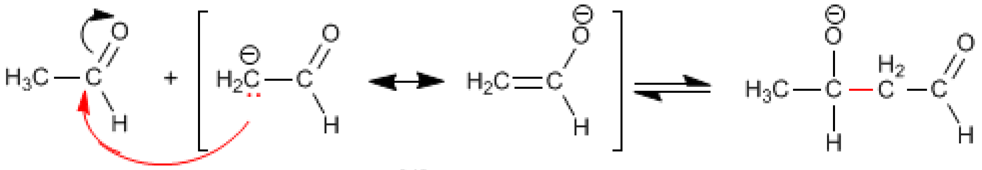
Etapa 1. Formación del enolato



[1] [4]

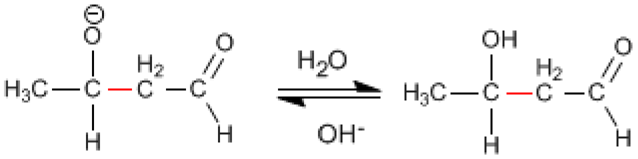
La base despotona el carbono alfa del etanal [1] generando el enolato [4] estabilizado por resonancia.

Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el carbonilo



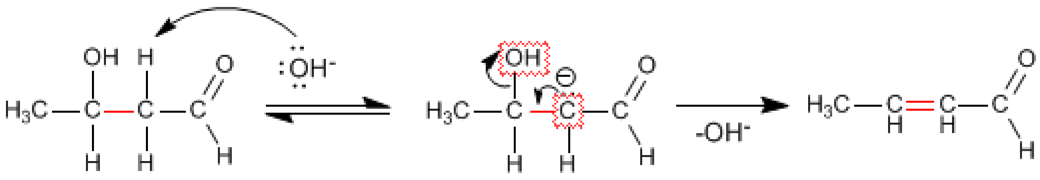
[1] [4] [5]

Etapa 3. Protonación



[5] [2]

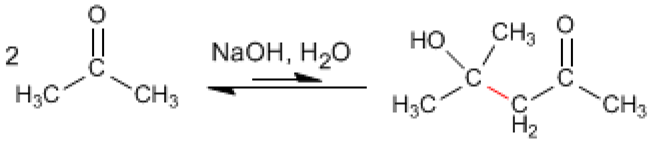
Etapa 4. Deshidratación del aldol



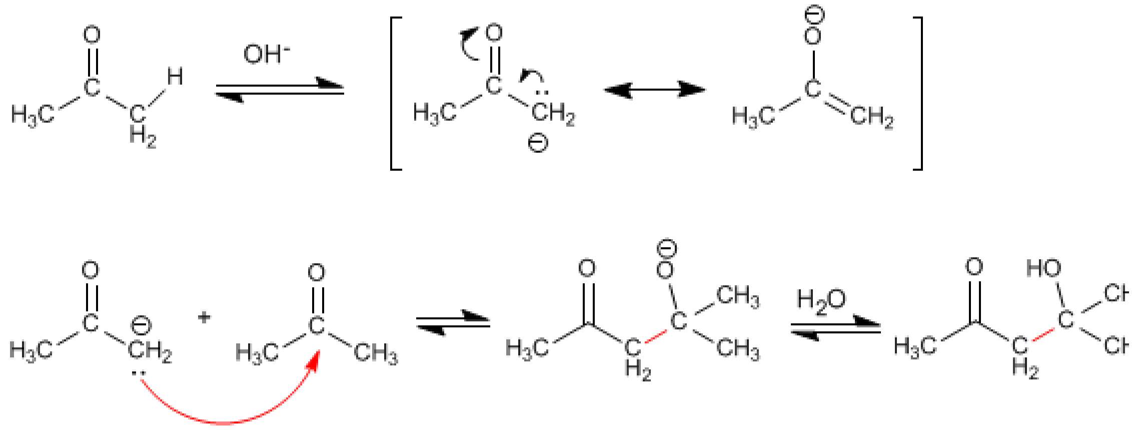
[2] [6] [3]

Condensación aldólica con cetonas

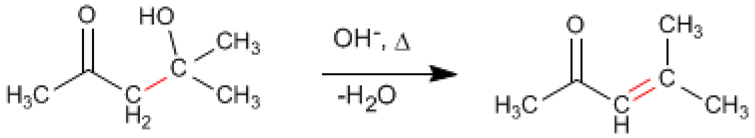
Las cetonas son menos reactivas que los aldehídos y dan un rendimiento muy bajo en la condensación aldólica. Asi, dos moléculas de propanona condensan para formar el aldol correspondiente con un rendimiento del 2%. Se pueden conseguir porcentajes elevados del producto separándolo del medio de reacción según se va formando, o bien, calentando para deshidratarlo. De ambas formas los equilibrios de la aldólica se desplazan hacia el producto final.



Mecanismo de la reacción:

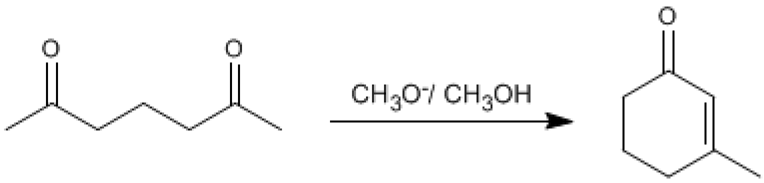


La deshidratación final permite el desplazamiento de los equilibrios. También se puede realizar una extracción del aldol del medio de reacción para favorecer la reacción.



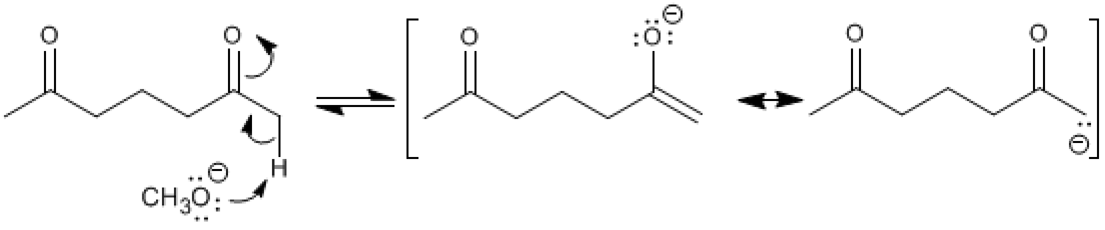
Condensación aldólica intramolecular

Los compuestos dicarbonílicos condensan mediante la aldólica intramolecular en medios básicos. En esta reacción se obtienen ciclos de cinco o seis miembros. Así, la 2,6-heptanodiona condensa con metóxido en metanol para formar el 3-metilciclohex-2-enona.

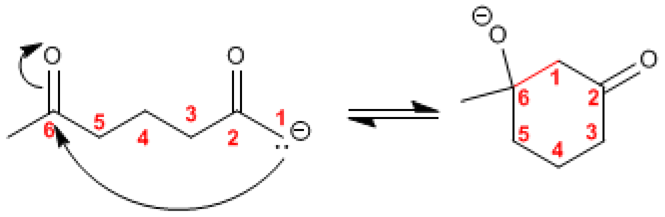


El mecanismo de la reacción transcurre a través de las siguientes etapas:

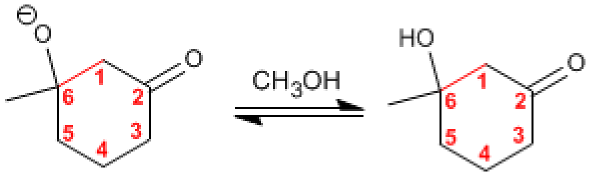
Etapa 1. Formación del enolato.



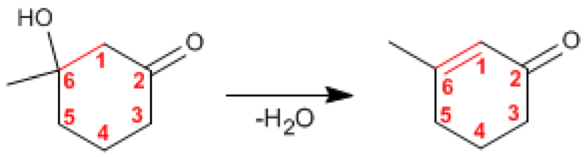
Etapa 2. Adición nucleófila intramolecular



Etapa 3. Protonación de la base del aldol



Etapa 4. Deshidratación del aldol

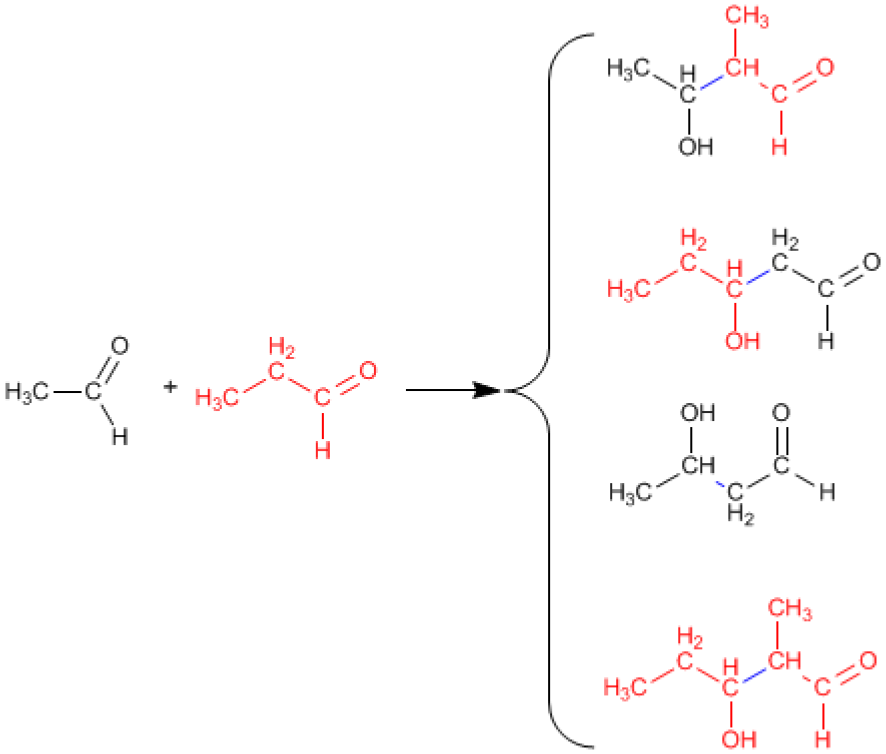


Condensación aldólica cruzada o mixta

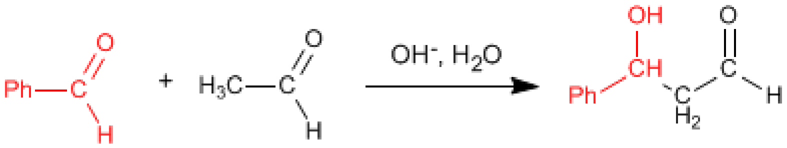
La reacción entre dos carbonilos diferentes se llama aldólica cruzada o mixta. Esta reacción sólo tiene utilidad sintética en dos casos:

1. Sólo uno de los carbonilos puede formar enolatos.
2. Uno de los carbonilos es mucho más reactivo que el otro.

En el resto de situaciones la aldólica mixta genera mezclas de cuatro productos. Veamos como ejemplo la condensación del etanal y propanal.

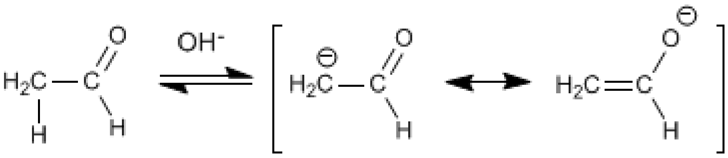


La condensación aldólica mixta del etanal con el benzaldehído genera un producto, cuando se trabaja en exceso de benzaldehído, debido a que el benzaldehído carece de hidrógenos en el carbono alfa y no puede formar enolatos.



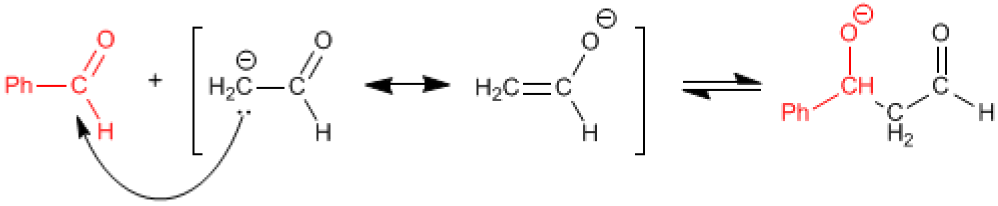
El mecanismo de esta reacción tiene lugar en las siguientes etapas:

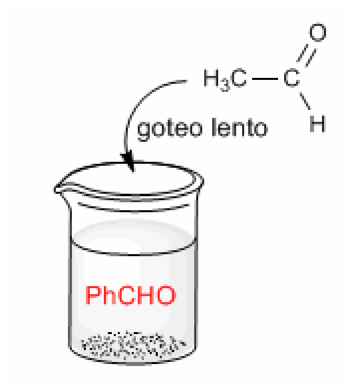
Etapa 1. Enolización del etanal



La formación de enolatos sólo puede tener lugar con el etanal, puesto que el benzaldehído carece de hidrógenos ácidos en el carbono alfa.

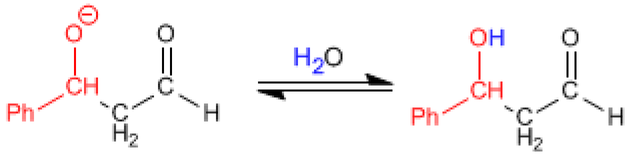
Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato al benzaldehído.





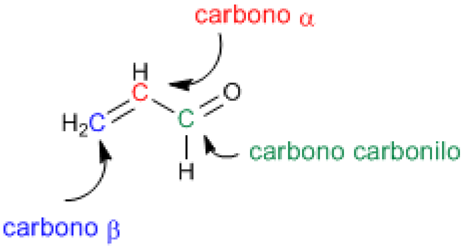
En esta etapa puede ocurrir el ataque del enolato de etanal sobre si
mismo. Para evitarlo debe trabajarse en exceso de benzaldehído. Un procedimiento experimental muy usado para evitar la condensación del etanal consigo mismo es gotear léntamente el etanal sobre una disolución básica de benzaldehído

Etapa 3. Protonación



Síntesis de carbonilos alfa,beta-insaturados

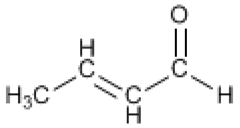
Los carbonilos α,β-insturados son compuestos orgánicos que tienen un doble enlace entre las posiciones α,β de un aldehído o cetona.



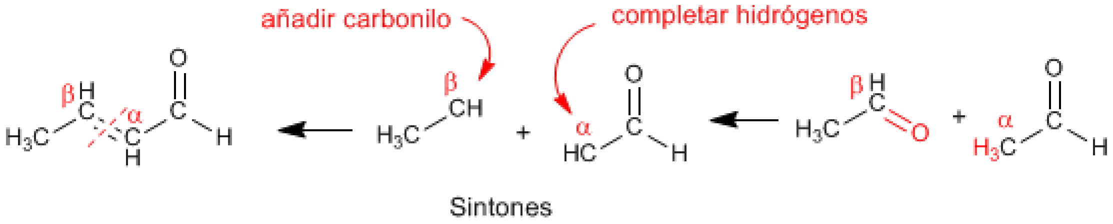
El propenal o acroleina es un carbonilo α,β-insaturado. Sus dos dobles enlaces conjugados le confieren una reactividad especial.

Existen 4 métodos importantes para la preparación de α,β-insaturados: condensación aldólica, halogenación del carbono α seguida de eliminación, oxidación de alcoholes alílicos y Wittig.

Método 1. Preparar mediante la condensación aldólica el siguiente compuesto.

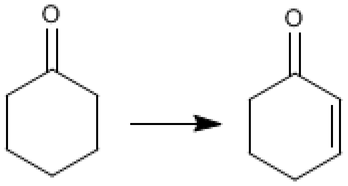


Empleamos la retrosíntesis para preparar el compuesto. Al ser de la familia de los α,β-insaturados se puede obtener mediante la condensación aldólica.

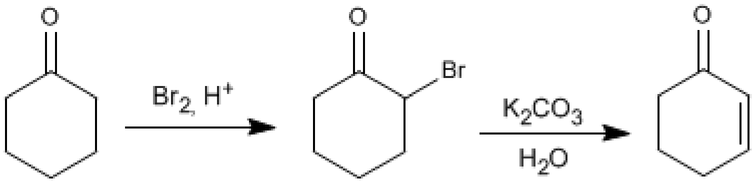


Para obtener los reactivos que forman el α,β-insaturado se rompe por el doble enlace, obteniéndose los sintones (equivalentes sintéticos). Los reactivos se obtienen añadiendo al carbono β un carbonilo y completando los hidrógeno que faltan en el carbono α.

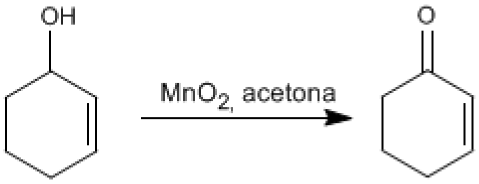
Ejemplo 2. Indicar como se puede realizar las siguiente transformación.



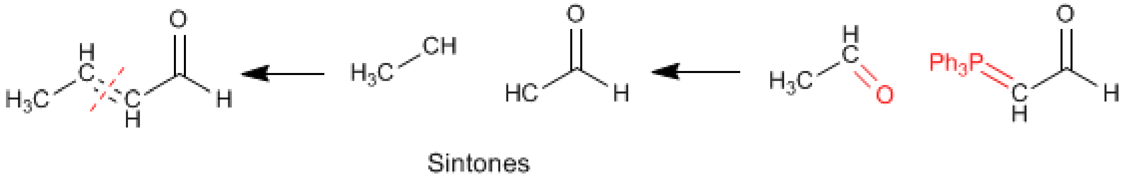
En una primera etapa se halogena la posición a del carbonilo. En la segunda etapa se realiza una eliminación que nos deja el producto final.



Método 3. La oxidación de alcoholes alílicos con dióxido de manganeso en acetona produce α,β-insaturados

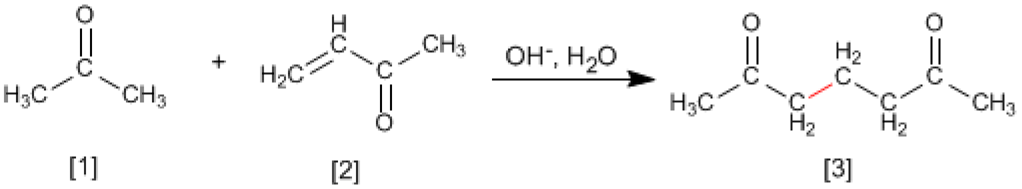


Método 4. Reacción de Wittig



Adición de Michael y anelación de Robinson

Los enolatos de aldehídos o cetonas se adicionan a los α,β-insaturados para formar 1,5-dicarbonilos. Esta reacción se denomina adición de Michael.

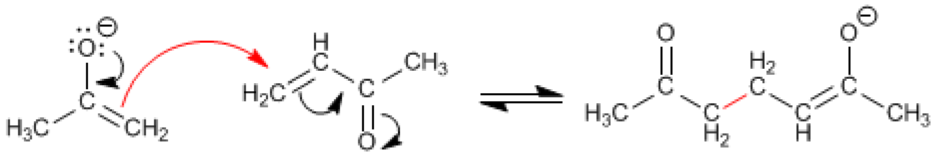


La propanona [1] reacciona con el α,β-insaturado [2] para formar el 1,5-dicarbonilo [3]

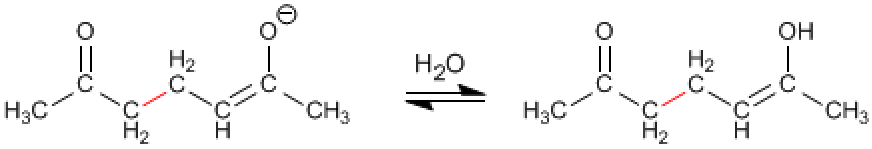
Mecanismo de la Adición de Michael:

Etapa 1. Formación del enolato.

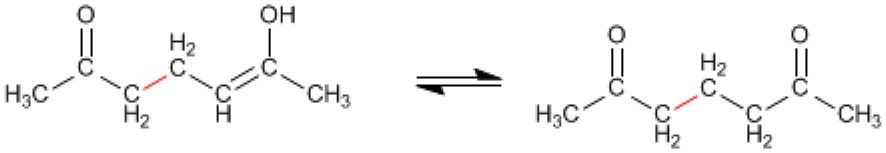
Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato al carbono β del α,β-insaturado.



Etapa 3. Equilibrio ácido-base



Etapa 4. Tautomería ceto-enol



El producto de Michael puede condensar mediante una aldólica intramolecular, formando un α,β-insaturado. El conjunto de la adición de Michael y la aldólica final se conoce como reacción de Robinson

Chemsoft ®

Química Orgánica

Recopilación : 2da Edición - 2009

José A.

Química Orgánica

Recopilación: 2da Edición

Diciembre 2009

Por: José07070012

Índice:

i. Alcoholes

ii. Éteres

iii. Aldehídos y Cetonas

iv. Enoles y Enolatos

v. Benceno

Por: José07070012

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ALCOHOLES

Alcoholes - características generales

Los alcoholes son compuesto orgánicos que contienen el grupo hidroxilo (-OH). El metanol es el alcohol más sencillo, se obtiene por reducción del monóxido de carbono con hidrógeno.

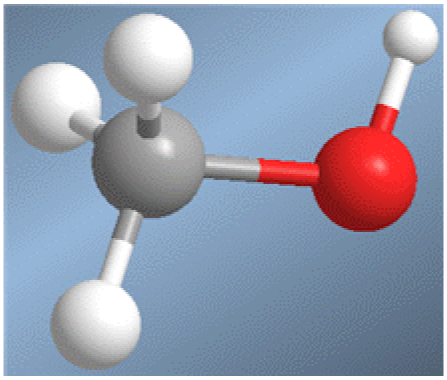
$$CO + 2H_2 \xrightarrow[400^{o}C]{ZnO\ /\ Cr_2O_3} CH_3OH$$

El metanol es un líquido incoloro, su punto de ebullición es 65ºC, miscible en agua en todas las proporciones y venenoso (35 ml pueden matar una persona)
La mitad del metanol producido se oxida a metanal (formaldehído), material de partida para la fabricación de resinas y plásticos.

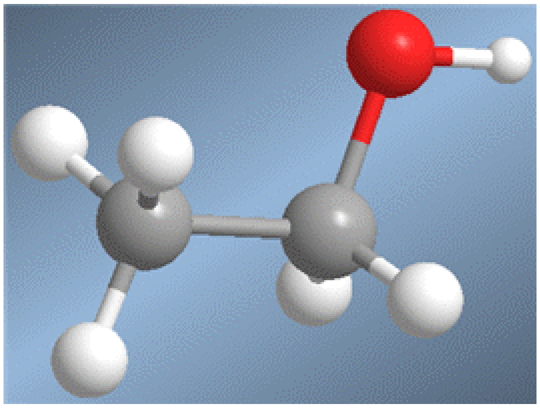
El etanol se obtiene por fermentación de materia vegetal, obteniéndose una concentración máxima de 15% en etanol. Por destilación se puede aumentar esta concentración hasta el 98%.
También se puede obtener etanol por hidratación del etileno (eteno) que se obtiene a partir del petróleo.

$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4,\ H_2O} CH_3CH_2OH$$

El etanol es un líquido incoloro, miscible en agua en todas proporciones, con punto de ebullición de 78ºC. Es fácilmente metabolizado por nuestros organismos, aunque su abuso causa alcoholismo.



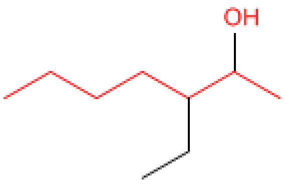
(metanol) CH_3OH

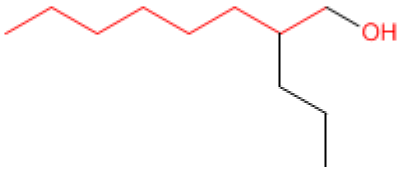


(etanol) CH_3CH_2OH

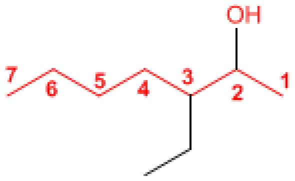
Nomenclatura de Alcoholes

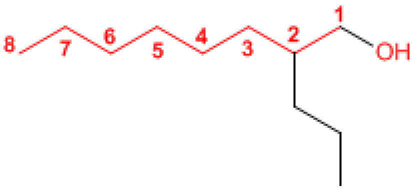
Regla 1. Se elige como cadena principal la de mayor longitud que contenga el grupo -OH.



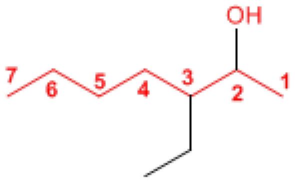


Regla 2. Se numera la cadena principal para que el grupo -OH tome el localizador más bajo. El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre cadenas carbonadas, halógenos, dobles y triples enlaces.

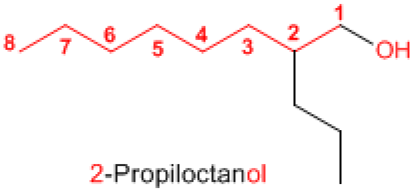




Regla 3. El nombre del alcohol se construye cambiando la terminación -o del alcano con igual número de carbonos por -ol

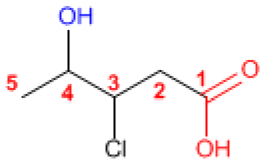


3-Etilheptanol

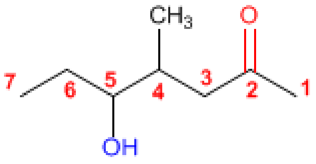


2-Propiloctanol

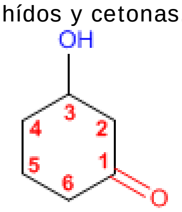
Regla 4. Cuando en la molécula hay grupos grupos funcionales de mayor prioridad, el alcohol pasa a serun mero sustituyente y se llama hidroxi-. Son prioritarios frente a los alcoholes: ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, haluros de alcanoilo, amidas, nitrilos, aldehídos y cetonas.



Ácido 3-cloro-4-hidroxipentanoico

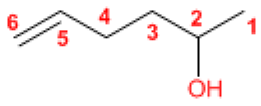


5-Hidroxi-4-metilheptanona

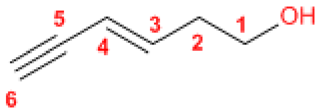


3-Hidroxiciclohexanona

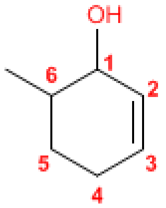
Regla 5. El grupo -OH es prioritario frente a los alquenos y alquinos. La numeración otorga el localizador más bajo al -OH y el nombre de la molécula termina en -ol.



Hex-5-en-2-ol



Hex-3-en-5-in-1-ol



6-Metilciclohex-2-en-1-ol

Acidez y basicidad de alcoholes

Los alcoholes son especies anfóteras (anfipróticas), pueden actuar como ácidos o bases. En disolución acuosa se establece un equilibrio entre el alcohol, el agua y sus bases conjugadas.

$$CH_3OH + H_2O \overset{Ka}{\rightleftharpoons} CH_3O^- + H_3O^+$$

Escribiendo la constante del equilibrio (Ka)

$$Ka = \frac{[H_3O^+][CH_3O^-]}{[CH_3OH]} = 10^{-15.5}$$

El pequeño valor de la constante nos indica que el equilibrio está totalmente desplazado a la izquierda. El logaritmo cambiado de signo de la constante de equilibrio nos da el pKa del metanol, parámetro que indica el grado de acidez de un compuesto orgánico.

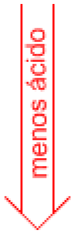
pKa = - log ka = 15.5

El aumento del pKa supone una disminución de la acidez. Asi, el metanol con un pka de 15.5 es ligeramente más ácido que el etanol con pka de 15.9.

El pKa de los alcoholes se ve influenciado por algunos factores como son el tamaño de la cadena carbonada y los grupos electronegativos

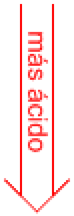
Al aumentar el tamaño de la cadena carbonada el alcohol se vuelve menos ácido.

CH_3OH	pKa = 15.5
CH_3CH_2OH	pKa = 15.9
$(CH_3)_2CHOH$	pKa = 17.1
$(CH_3)_3COH$	pKa = 18



Los grupos electronegativos (halógenos) aumentan la acidez de los alcoholes (bajan el pKa)

CH_3CH_2OH	pKa = 15.9
$ClCH_2CH_2OH$	pKa = 14,3
F_3CCH_2OH	pKa = 12,4



Síntesis de Alcoholes a partir de Haloalcanos

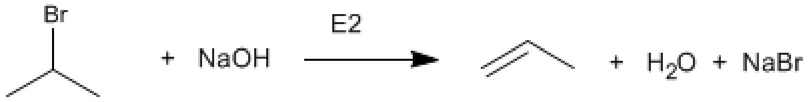
Los alcoholes se pueden obtener a partir de haloalcanos mediante reacciones S_N2 y S_N1

Síntesis de alcoholes mediante S_N2

Los haloalcanos primarios reaccionan con hidróxido de sodio para formar alcoholes. Haloalcanos secundarios y terciarios eliminan para formar alquenos.

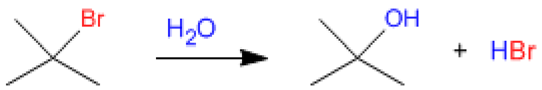
$$CH_3CH_2Br + NaOH \longrightarrow CH_3CH_2OH + NaBr$$

El bromuro de isopropilo (sustrato secundario) elimina al reaccionar con el ión hidróxido.



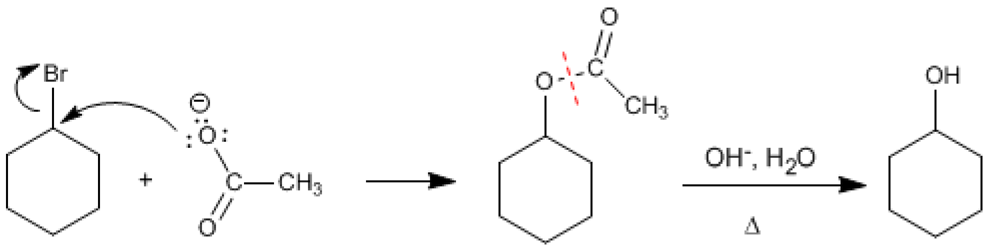
Síntesis de alcoholes mediante SN1

Los sustratos secundarios y terciarios reaccionan con agua mediante mecanismo S_N1 para formar alcoholes.



Hidrólisis de ésteres

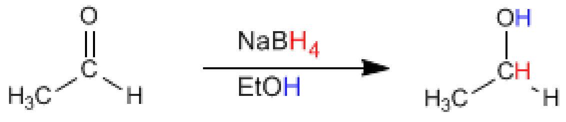
Es un método interesante para preparar alcoholes a partir de haloalcanos secundarios. El haloalcano se convierte en éster por reacción con acetato de sodio, para después hidrolizarse en medio ácido o básico, obteniéndose el alcohol.



Éster

Síntesis de Alcoholes por reducción de carbonilos

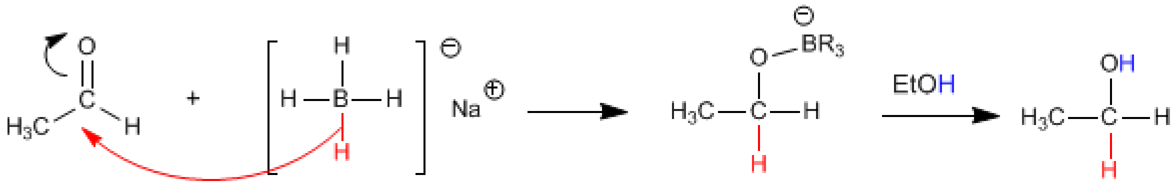
Tanto el borohidruro de sodio ($NaBH_4$) como el hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) reducen aldehídos y cetonas a alcoholes.



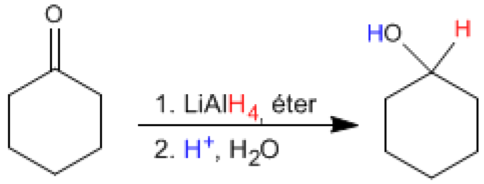
[1] [2]

El etanal [1] se transforma por reducción con el borohidruro de sodio en etanol [2].

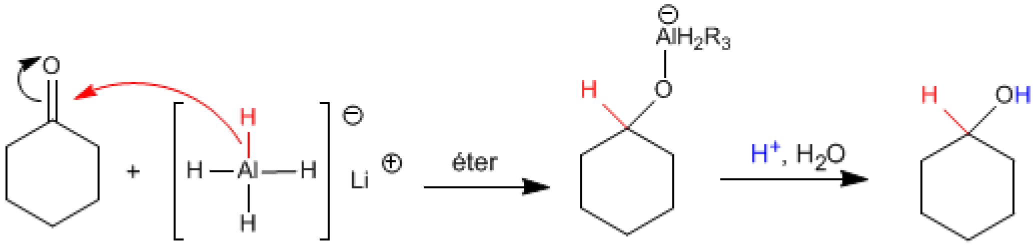
El mecanismo transcurre por ataque del hidruro procedente del reductor sobre el carbono carbonilo. En una segunda etapa el disolvente protona el oxígeno del alcóxido.



El hidruro de litio y aluminio trabaja en medio éter y transforma aldehídos y cetonas en alcoholes después de una etapa de hidrólisis ácida.



El mecanismo es análogo al del borohidruro de sodio.



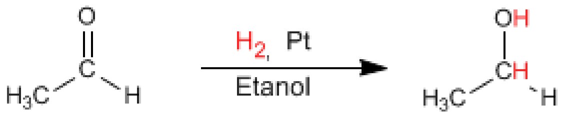
El reductor de lítio y aluminio es más reactivo que el de boro, reacciona con el agua y los alcoholes desprendiendo hidrógeno. Por ello, debe disolverse en medios apróticos (éter).

$$LiAlH_4 + 4CH_3OH \longrightarrow LiAl(OCH_3)_4 + 4H\text{-}H$$

El reductor de boro, menos reactivo, descompone lentamente en medios próticos, lo que permite utilizarlo disuelto en etanol o agua.

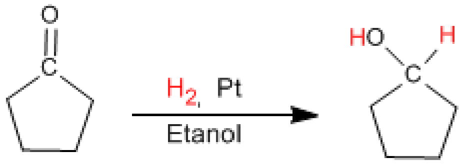
Síntesis de Alcoholes por hidrogenación de Carbonilos

Otro método para preparar alcoholes consiste en la reducción de aldehídos o cetonas a alcoholes. El método más simple es la hidrogenación del doble enlace carbono-oxígeno, utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio, niquel o rutenio.



[1] [2]

El etanal [1] se transforma por hidrogenación del doble enlace en etanol [2]

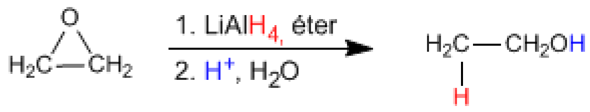


[1] [2]

La ciclopentanona [1] se transforma por hidrogenación en ciclopentanol [2]

Síntesis de Alcoholes a partir de Epóxidos

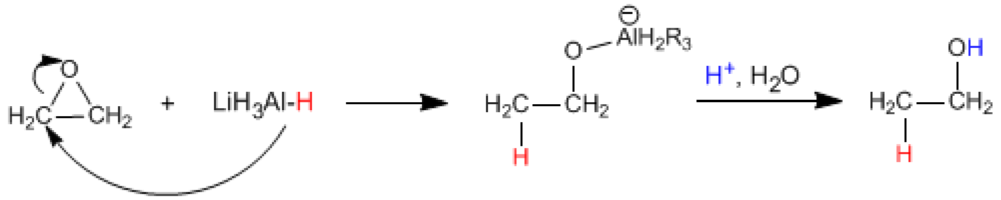
Los alcoholes se pueden obtener por apertura de epóxidos (oxaciclopropanos). Esta apertura se puede realizar empleando reactivos organometálicos o el reductor de litio y aluminio.



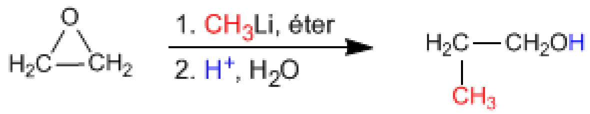
[1] [2]

El oxaciclopropano [1] se transforma por reducción con hidruro de litio y aluminio en etanol [2].

El mecanismo el mecanismo de la reacción comienza con el ataque el hidruro procedente del redutor sobre el carbono polarizado positivamente del epóxido, para terminar con la protonación del alcóxido

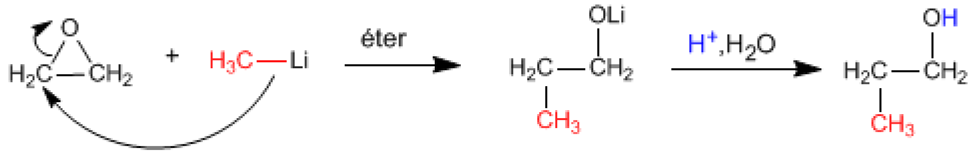


Los reactivos de Grignard (organometálicos de magnesio) y los organolíticos reaccionan con oxaciclopropano para dar un alcohol primario.



[1] [2]

El metillitio ataca al oxaciclopropano [1] para formar propan-1-ol [2]

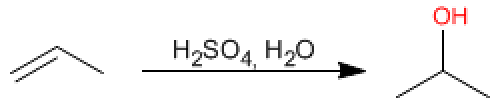


Síntesis de Alcoholes por Hidratación de Alquenos

Un método de síntesis para alcoholes, ya estudiado en la sección de alquenos, consiste en hidratar el alqueno. La adición del -OH puede ser en el carbono más sustituido del alqueno (Markovnikov), o bien, en el carbono menos sustituido (antiMarkovnikov).

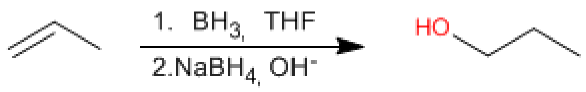
Hidratación Markovnikov

En esta hidratación el grupo hidroxilo va al carbono con más sustituyentes. Se emplea como reactivo sulfúrico acuoso, o bien, acetato de mercurio en agua, seguido de reducción con borohidruro de sodio.



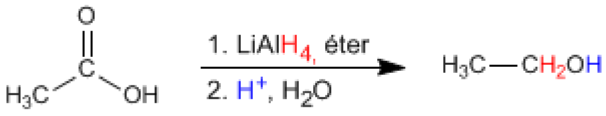
Hidratación antiMarkovnikov

El grupo hidroxilo se adiciona al carbono menos sustituido. El reactivo empleado es borano en THF seguido de oxidación con agua oxigenada en medio básico (hidroboración)



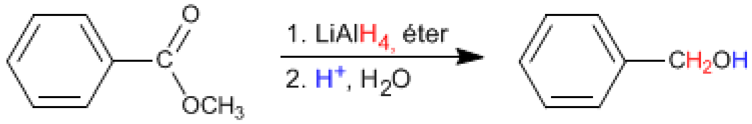
Síntesis de alcoholes por reducción de ácidos y ésteres

Los ácidos carboxílicos y los ésteres se reducen a alcoholes con el hidruro de litio y aluminio. Reductores más suaves como el borohidruro de sodio son incapaces de reducir estos compuestos.



[1] [2]

El ácido etanoico [1] se transforma por reducción con hidruro de litio y aluminio en etanol [2].

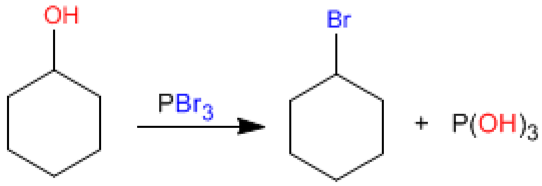


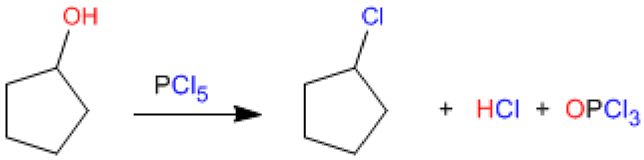
[1] [2]

El benzoato de metilo [1] se transforma en alcohol bencilico [2] por reducción con hidruro de litio y aluminio.

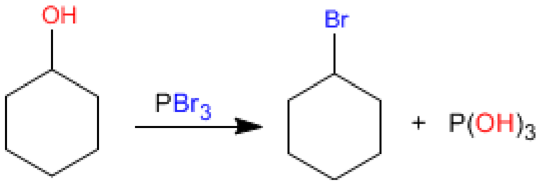
Síntesis de Haloalcanos a partir de Alcoholes

Los alcoholes primarios y secundarios pueden convertirse en haloalcanos con reactivos como: tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo.

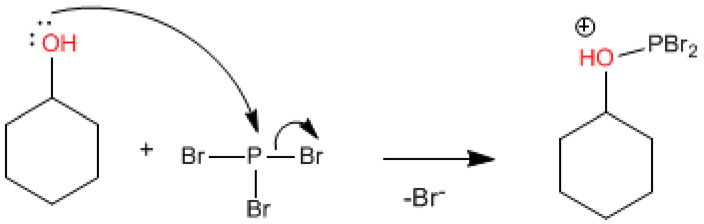




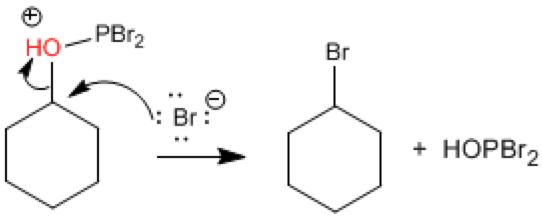
El mecanismo de estas reacciones es de tipo S_N2 y sólo los alcoholes primarios y secundarios reaccionan. Veamos el mecanismo de la primera reacción.



Etapa 1. Ataque del alcohol al tribromuro de fósforo



Etapa 2. Sustitución nucleófila bimolecular, actuando el bromuro como nucleófilo

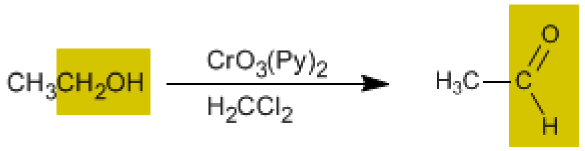


Todos los bromos del PBr_3 son reactivos y el mecanismo se repite dos veces más.

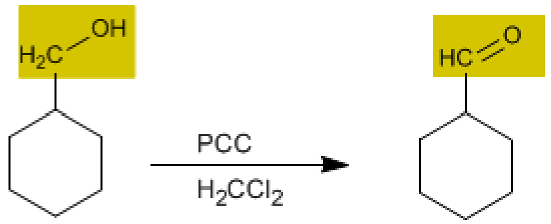
Oxidación de Alcoholes

La oxidación de alcoholes forma compuestos carbonilos. Al oxidar alcoholes primarios se obtienen aldehídos, mientras que la oxidación de alcoholes secundarios forma cetonas.

Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos

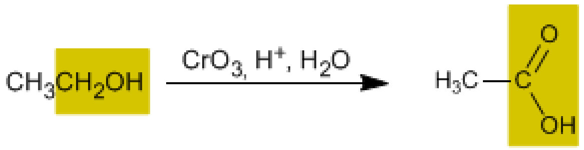


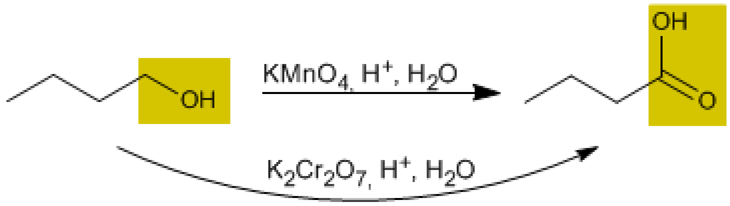
El trióxido de cromo con piridina en diclorometano permite aislar aldehídos con buen rendimiento a apartir de alcoholes primarios.
Se conoce como PCC (clorocromato de piridinio) al trióxido de cromo con piridina y ácido clorhídrico en diclorometano. Este reactivo también convierte alcoholes primarios en aldehídos.



Oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos

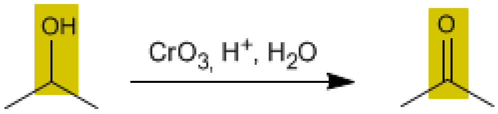
El trióxido de cromo en medio ácido acuoso (reactivo de Jones), el permanganato de potasio y el dicromato de potasio oxidan lo alcoholes primarios a ácidos carboxílicos.





Oxidación de alcoholes secundarios a cetonas

Los oxidantes convierten los alcoholes secundarios en cetonas. No es posible la sobreoxidación a ácido carboxílico.



Formación de Alcóxidos a partir de Alcoholes

Los alcóxidos son las bases de los alcoholes, se obtienen por reacción del alcohol con una base fuerte.

$$CH_3OH + OH^- \rightleftharpoons CH_3O^- + H_2O$$

pKa = 15.5 — metóxido — pKa = 15.7

Los pKa de los ácidos conjugados son similares y el equilibrio no se encuentra desplazado. El ión hidróxido es una base demasiado débil para formar el alcóxido en cantidad importante.

$$CH_3OH + NH_2^- \rightleftharpoons CH_3O^- + NH_3$$

pKa = 15.5 — metóxido — pKa = 35

El amiduro es una base muy fuerte y desplaza el equilibrio a la derecha, transformando el metanol en metóxido.

Otras bases fuertes que pueden ser usadas para formar alcóxidos son: hidruro de sodio, LDA, sodio metal.

$$CH_3OH + NaH \rightleftharpoons CH_3ONa + H_2$$

pKa = 15.5 — metóxido de sodio — pKa = 38

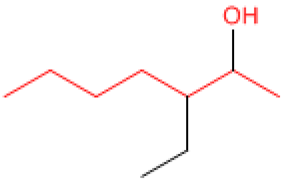
$$CH_3OH + Na \longrightarrow CH_3ONa + H_2$$

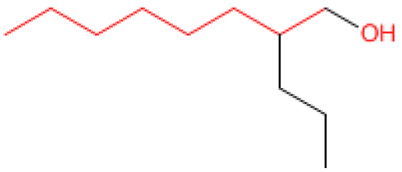
metóxido de sodio

PROBLEMAS NOMENCLATURA – ALCOHOLES

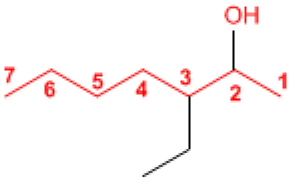
Nomenclatura de Alcoholes - Reglas IUPAC

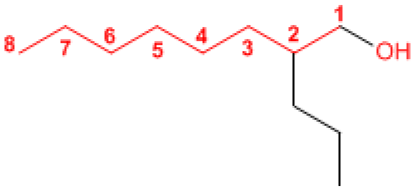
Regla 1. Se elige como cadena principal la de mayor longitud que contenga el grupo -OH.



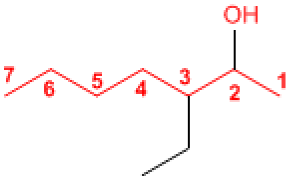


Regla 2. Se numera la cadena principal para que el grupo -OH tome el localizador más bajo. El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre cadenas carbonadas, halógenos, dobles y triples enlaces.

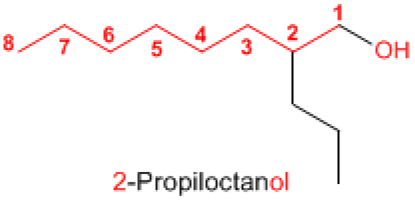




Regla 3. El nombre del alcohol se construye cambiando la terminación -o del alcano con igual número de carbonos por –ol

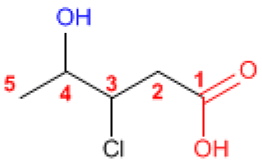


3-Etilheptanol

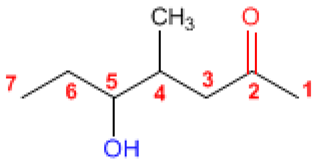


2-Propiloctanol

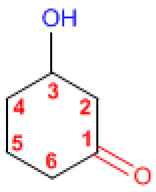
Regla 4. Cuando en la molécula hay grupos grupos funcionales de mayor prioridad, el alcohol pasa a serun mero sustituyente y se llama hidroxi-. Son prioritarios frente a los alcoholes: ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, haluros de alcanoilo, amidas, nitrilos, aldehídos y cetonas.



Ácido 3-cloro-4-hidroxipentanoico

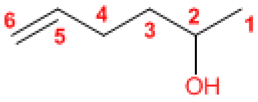


5-Hidroxi-4-metilheptanona

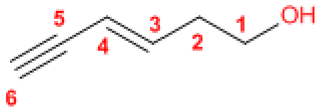


3-Hidroxiciclohexanona

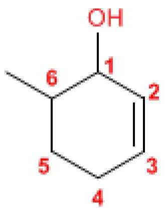
Regla 5. El grupo -OH es prioritario frente a los alquenos y alquinos. La numeración otorga el localizador más bajo al -OH y el nombre de la molécula termina en -ol.



Hex-5-en-2-ol



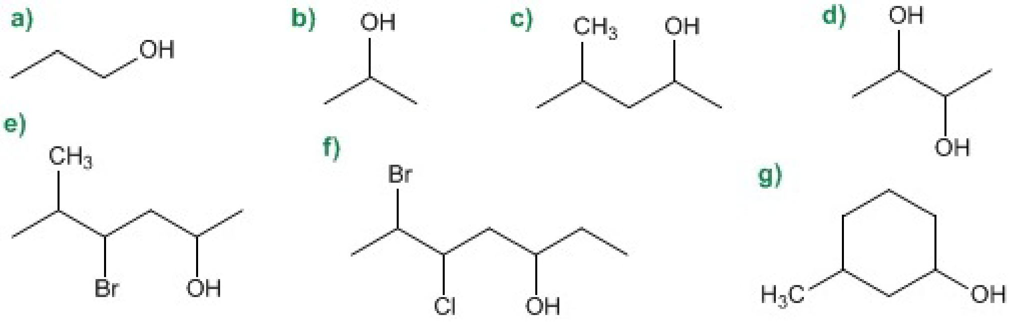
Hex-3-en-5-in-1-ol



6-Metilciclohex-2-en-1-ol

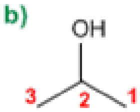
Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.1

Nombra los siguientes alcoholes empleando reglas IUPAC

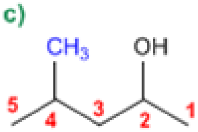


Solución:

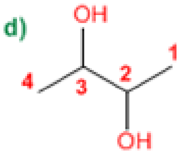
1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (propano)
2. Numeración: otorga al -OH el localizador más bajo.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Propan-1-ol



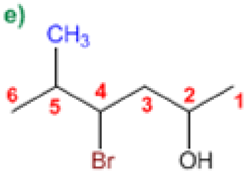
1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (propano)
2. Numeración: indiferente.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Propan-2-ol



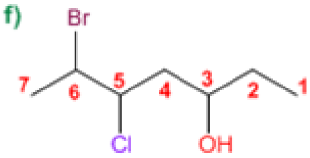
1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (pentano)
2. Numeración: otorga al -OH el localizador más bajo (-OH preferente sobre cadenas)
3. Sustituyentes: metilo en 4
4. Nombre: 4-Metilpentan-2-ol



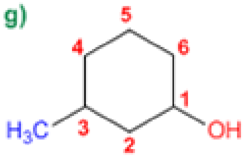
1. Cadena principal: mayor longitud (butano)
2. Numeración: comienza en uno de los extremos.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Butano-2,3-diol



1. Cadena principal: mayor longitud (hexano)
2. Numeración: comienza en el extremo derecho, para otorgar al -OH el localizador más bajo.
3. Sustituyentes: bromo en posición 4 y metilo en 5.
4. Nombre: 4-Bromo-5-metilhexan-2-ol



1. Cadena principal: mayor longitud (heptano)
2. Numeración: comienza en extremo que otorga el localizador más bajo al -OH.
3. Sustituyentes: bromo en 6 y cloro en 5.
4. Nombre: 6-Bromo-5-clorohept-3-ol



1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Numeración: comienza en el carbono del -OH.
3. Sustituyentes: metilo en 3.
4. Nombre: 3-Metilciclohexanol

1. Cuando en una molécula hay más de un grupo -OH se pueden emplear los prefijos de cantidad di, tri, tetra, penta, hexa,....... La numeración debe otorgar los menores localizadores a los -OH.

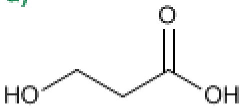
2. El nombre del alcohol se construye comenzando por los sustituyentes, precedidos por sus respectivos localizadores, terminando en el nombre de la cadena principal. La terminación -o del alcano correspondiente se sustituye por -ol.

3. En el caso de alcoholes cíclicos no es necesario indicar la posición del grupo hidroxilo, puesto que siempre toma localizador 1.

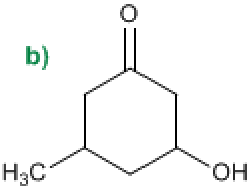
Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.2

Nombra los siguientes moléculas, en las que el alcohol actúa como sustituyente.

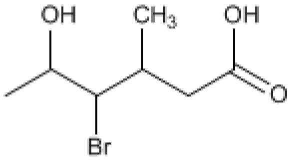
a)



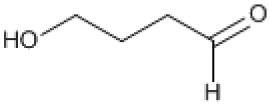
b)



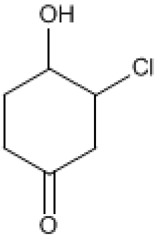
c)



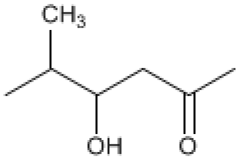
d)



e)

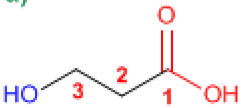


f)



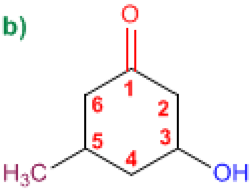
Solución

a)



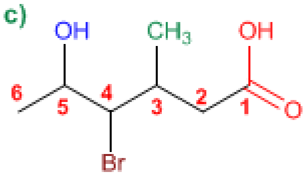
1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (propano)
2. Grupo funcional: ácido carboxílico
3. Numeración: localizador más bajo al grupo ácido
4. Sustituyentes: grupo hidroxi en 3.
5. Nombre: Acido 3-hidroxipropanoico

b)



1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo hidroxi en 3 y metilo en 4.
5. Nombre: 2-Hidroxi-5-metilciclohexanona

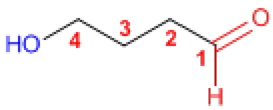
c)



1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (hexano)
2. Grupo funcional: ácido carboxílico
3. Numeración: asigna el localizador más bajo al grupo ácido.
4. Sustituyentes: bromo en 4, grupo hidroxi en 5 y metilo en 3
5. Nombre: Acido 4-bromo-6-hidroxi-3-metilhexanoico

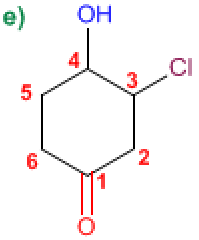
Los ácidos carboxílicos y las cetonas son prioritarios sobre los alcoholes.
El alcohol pasa a ser un sustituyente más de la molécula, ordenándose alfabé-ticamente con el resto de sustituyentes.

d)



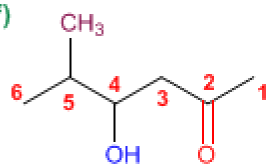
1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo hidroxi en 4.
5. Nombre: 4-Hidroxibutanal

e)



1. Cadena principal: ciclo de seis miembros
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al carbonilo
4. Sustituyentes: cloro en 3 e hidroxi en 4.
5. Nombre: 3-Cloro-4-hidroxiciclohexanona

f)



1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (propano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo hidroxi en 4 y metilo en 5.
5. Nombre: 3-Hidroxi-4-metilhexan-2-ona

Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.3

Dibujar la estructura de los siguientes alcoholes:

a) Etanol
b) Butanol
c) 2-Metilpropan-1-ol
d) 2-Metilbutan-2-ol
e) 3-Metilbutan-2-ol
f) 3-Metilbutan-1-ol
g) 2,3-Pentanodiol
h) 2-Etil-pent-3-en-1-ol
i) Ciclopent-2-enol
j) 2,3-Dimetilciclohexanol
k) Octa-3,5-dien-2-ol
l) Hex-4-en-1-in-3-ol
m) 2-Bromohep-2-en-1,4-diol
n) 2-Fenil-5-metilheptan-2-ol
o) Alcohol bencílico
p) 1,2,3-Propanotriol (glicerina)

Solución:

a)

Etanol

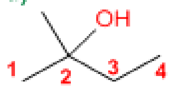
b)

Butanol

c)

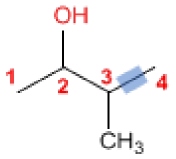
2-Metilpropan-1-ol

d)



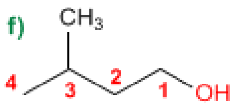
2-Metilbutan-2-ol

e)



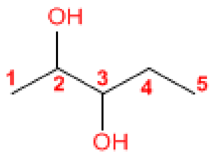
3-Metilbutan-2-ol

f)



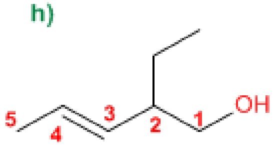
3-Metilbutan-1-ol

g)



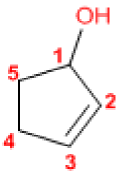
2,3-Pentanodiol

h)



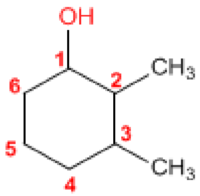
2-Etil-pent-3-en-1-ol

i)



Ciclopent-2-enol

j)

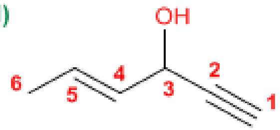


2,3-Dimetilciclohexanol

k)

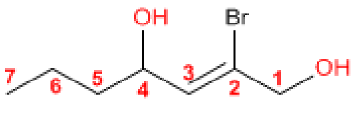
Octa-3,5-dien-2-ol

l)



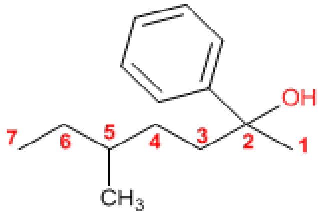
Hex-4-en-1-in-3-ol

m)



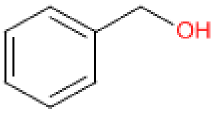
2-Bromohept-2-en-1,4-diol

n)



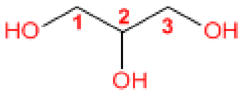
2-Fenil-5-metilheptan-2-ol

o)



Alcohol bencílico

p)

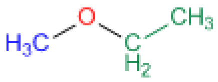


1,2,3-Propanotriol (glicerina)

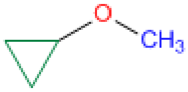
TEORÍA DE ÉTERES

Nomenclatura de éteres - epóxidos

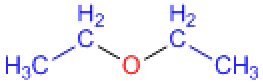
La nomenclatura de los ésteres consiste en nombrar alfabéticamente los dos grupos alquilo que parten del oxígeno, terminando el nombre en éter. Veamos algunos ejemplos:



Etil metil éter

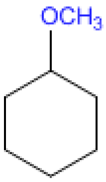


Ciclopropil metil éter

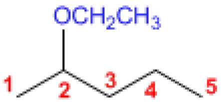


Dietil éter

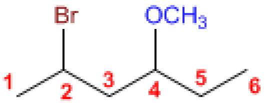
También se pueden nombrar los éteres como grupos alcoxi.



Metóxiciclohexano

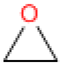


2-Etoxipentano

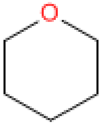


2-Bromo-4-metoxihexano

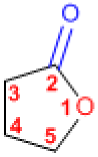
Los éteres cíclicos se forman sustituyendo $-CH_2-$ del ciclo por -O-. Este cambio se indica con el prefijo oxa- .



Oxaciclopropano



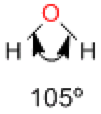
Oxaciclohexano

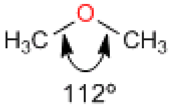


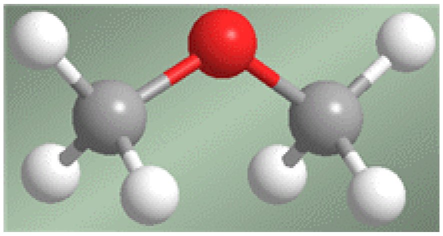
2-oxooxaciclopentano

Estructura y enlace en éteres y epóxidos

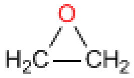
Los éteres son moléculas de estructura similar al agua y alcoholes. El ángulo entre los enlaces C-O-C es mayor que en el agua debido a las repulsiones estéricas entre grupos voluminosos.

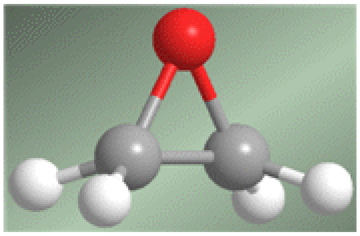




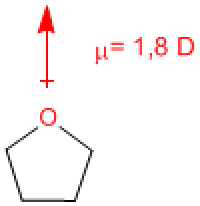


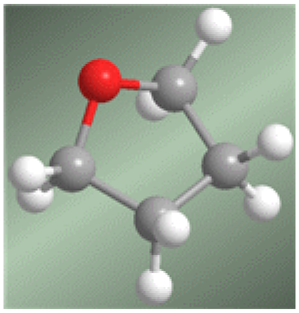
En el caso de los épóxidos la característica más relevante es la tensión del anillo, debida a angulos de enlace muy distantes a los 109º.




El enlace C-O-C presenta un ángulo de 61º.

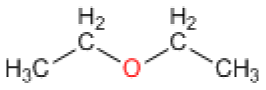
Los éteres son moléculas muy polares. Así, el Dietil éter presenta un momento dipolar de 1,2 D. Este momento dipolar es aún más importante en éteres cíclicos (oxaciclopropano, tetrahidrofurano) que presentan momentos dipolares sobre 1,8 D, similares al agua.





Propiedades físicas de los éteres

Los éteres presentan unos puntos de ebullición inferiores a los alcoholes, aunque su solubilidad en agua es similar. Dada su importante estabilidad en medios básicos, se emplean como disolventes inertes en numerosas reacciones.

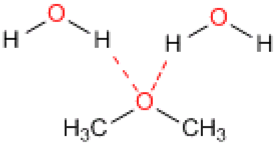


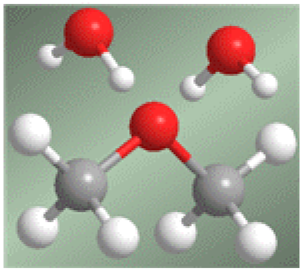
Dietil éter

P. ebull = 35ºC

Solubilidad agua = 7,5 g/100ml

La importante solubilidad en agua se explica por los puentes de hidrógeno que se establecen entre los hidrógenos del agua y el oxígeno del éter.

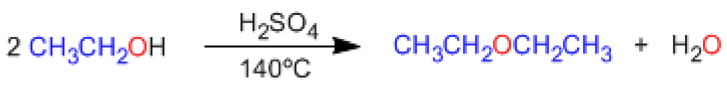




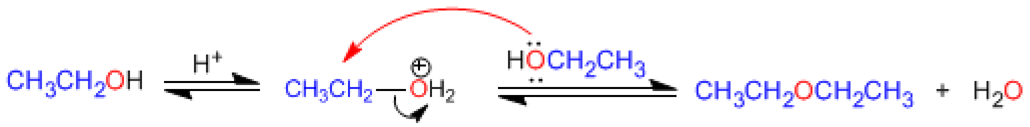
Síntesis de éteres por condensación de alcoholes

1. Éteres a partir de alcoholes primarios

Los éteres simétricos pueden prepararse por condensación de alcoholes. La reacción se realiza bajo calefacción (140ºC) y con catálisis ácida. Así, dos moléculas de etanol condensan para formar dietil éter.

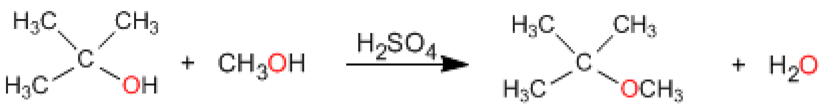


El mecanismo de la reacción transcurre en las siguientes etapas:



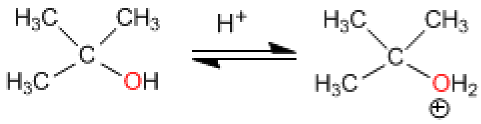
2. Uno de los alcoholes es secundario o terciario

En este caso la reacción transcurre en condiciones más suaves, a través de mecanismos S**N**1.

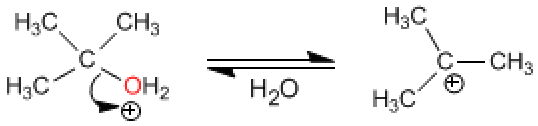


El mecanismo transcurre con formación de un carbocatión terciario de gran estabilidad

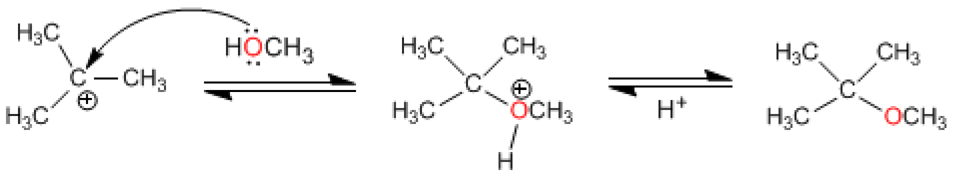
Etapa 1. Protonación del alcohol terciario



Etapa 2. Formación del carbocatión por pérdida de agua



Etapa 3. Ataque nucleófilo del metanol



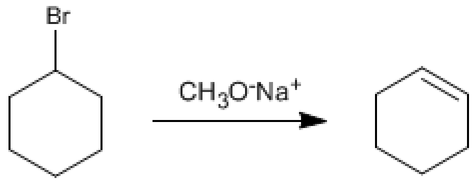
Síntesis de Williamson de los éteres

La reacción entre un haloalcano primario y un alcóxido (o bien alcohol en medio básico) es el método más importante para preparar éteres. Esta reacción es conocida como síntesis de Williamson.

$$H_3C{-}Br + CH_3O^-Na^+ \longrightarrow H_3C{-}OCH_3 + NaBr$$

Esta reacción transcurre a través del mecanismo S_N2.

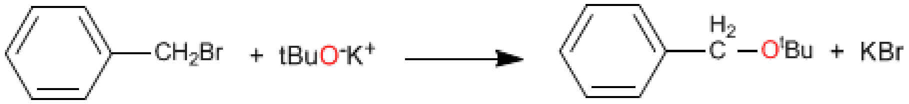
La importante basicidad de los alcóxidos produce reacciones de eliminación con sustratos secundarios y terciarios, formando alquenos en lugar de éteres.



Otra situación en la que Williamson no rinde éteres, es en el caso de emplear alcóxidos impedidos, como *tert*-butóxido de potasio. Debido a su gran tamaño el *tert*-butóxido elimina incluso con sustratos primarios.

$$CH_3CH_2Br \xrightarrow{{}^tBuO^-K^+} H_2C{=}CH_2 + {}^tBuOH + KBr$$

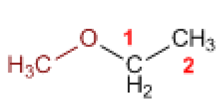
Con haloalcanos primarios y sobre todo con haloalcanos que carecen de hidrógenos β el rendimiento de Williamson es muy bueno.



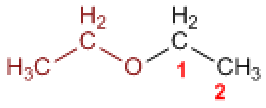
PROBLEMAS NOMENCLATURA – ÉTERES

Nomenclatura de Éteres - Reglas IUPAC

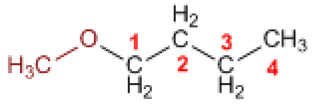
Regla 1. Los éteres pueden nombrarse como alcoxi derivados de alcanos (nomenclatura IUPAC sustitutiva). Se toma como cadena principal la de mayor longitud y se nombra el alcóxido como un sustituyente.



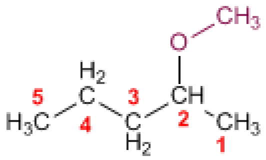
Metoxietano



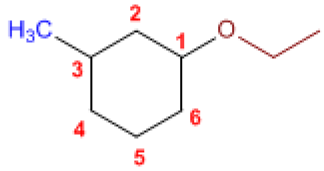
Etoxietano



1-Metoxibutano

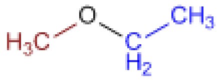


2-Metoxipentano

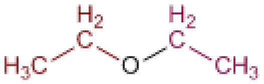


1-Etoxi-3-metilciclohexano

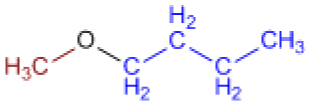
Regla 2. La nomenclatura funcional (IUPAC) nombra los éteres como derivados de dos grupos alquilo, ordenados alfabéticamente, terminando el nombre en la palabra éter.



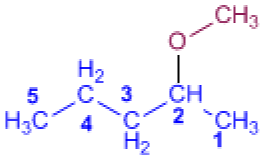
Etil metil éter



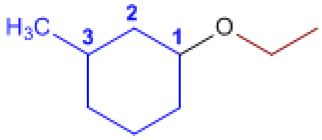
Dietil éter



Butil metil éter

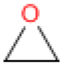


Metil pent-2-il éter

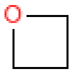


Etil 3-metilciclohexil éter

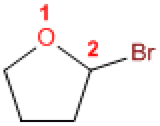
Regla 3. Los éteres cíclicos se forman sustituyendo un $-CH_2-$ por -O- en un ciclo. La numeración comienza en el oxígeno y se nombran con el prefio oxa- seguido del nombre del ciclo.



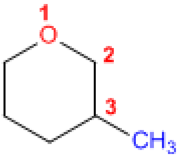
Oxaciclopropano



Oxaciclobutano



2-Bromooxaciclopentano

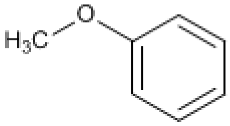


3-Metiloxaciclohexano

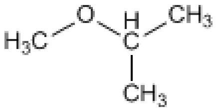
Nomenclatura de Éteres - Problema 0.1

Nombra los siguientes éteres:

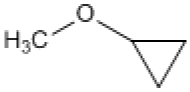
a)



b)

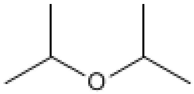


c)

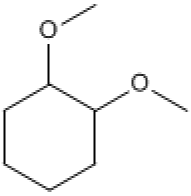


d)

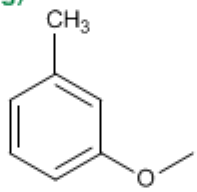
e)



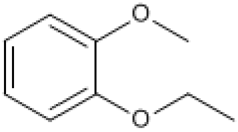
f)



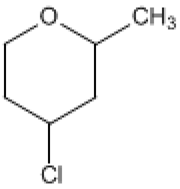
g)



h)

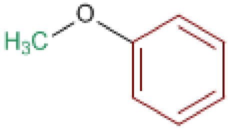


i)



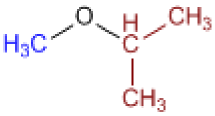
Solución:

a)



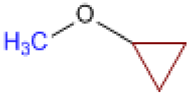
1. Sustituyentes: fenil y metil
2. Nombre: Fenil metil éter

b)



1. Sustituyentes: isopropil y metil
2. Nombre: Isopropil metill éter

c)



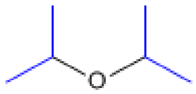
1. Sustituyentes: ciclopropil y metil
2. Nombre: Ciclopropil metil éter

El nombre de los éteres se construye terminando en la palabra éter el nombre de las cadenas que parten del oxígeno. Estas cadenas se nombran como sustituyentes y se ordenan alfabéticamente. Obsérvese el espacio de separación entre las palabras.

d)

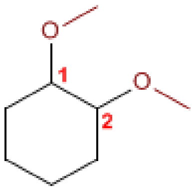
1. Sustituyentes: etilo y propilo
2. Nombre: Etil propil éter

e)



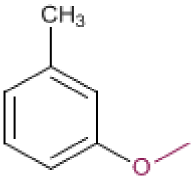
1. Sustituyentes: isopropilos
2. Nombre: Diisopropil éter

f)



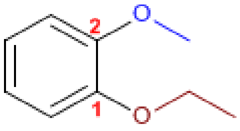
1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Numeración: otorga localizadores más bajos a sustituyentes
3. Sustituyentes: metoxidos en 1,2
4. Nombre: 1,2-Dimetoxiciclohexano

g)



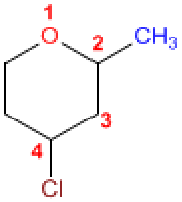
1. Cadena principal: Tolueno
2. Numeración: metilo y metóxido en meta.
3. Sustituyentes: metoxido
4. Nombre: *m*-Metoxitolueno

h)



1. Cadena principal: Benceno
2. Numeración: Comienza en el etoxi (antes alfabéticamente)
3. Sustituyentes: etoxido en 1 y metoxido en 2. (posición meta)
4. Nombre: *m*-Etoximetoxibenceno

i)



1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (oxaciclohexano)
2. Numeración: comienza en el oxígeno, prosigue a la derecha para otorgar a los sustituyentes los menores localizadores.
3. Sustituyentes: cloro y metilo
4. Nombre: 4-Cloro-2-metiloxaciclohexano

Nomenclatura de Éteres - Problema 0.2

Dibuja las estructuras de los siguientes éteres:

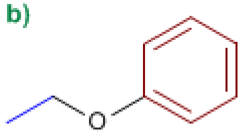
a) Butil etil éter
b) Etil fenil éter
c) Difenil éter
d) Divinil éter
e) Isopropoxibutano
f) Bencil fenil éter
g) Metoxiciclohexano
h) 4-Metoxipent-2-eno
i) 4-Etoxibut-1-ino
j) Ciclohexil fenil éter
k) 2-Clorofenil fenil éter
l) tert-butil isopropil éter
m) 2-Metoxi-3-fenilbutan-1-ol
n) Dietil éter
o) m-Etoxifenol
p) 2,3-Dimetiloxaciclopropano
q) 3-Metoxioxaciclohexano
r) 2-Etil-3-metiloxaciclopentano
s) Ciclohexil ciclopropil éter
t) 2-Metoxipentano

Solución

a)

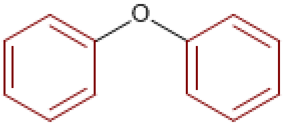
Butil etil éter

b)



Etil fenil éter

c)

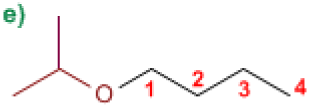


Difenil éter

d)

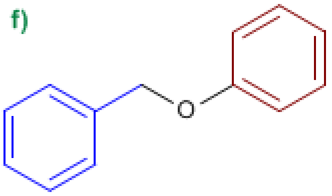
Divinil éter

e)



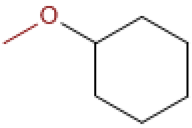
1-Isopropoxibutano

f)



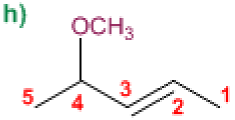
Bencil fenil éter

g)



Metoxiciclohexano

h)

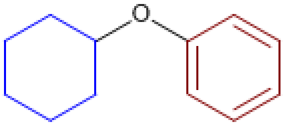


4-Metoxipent-2-eno

i)

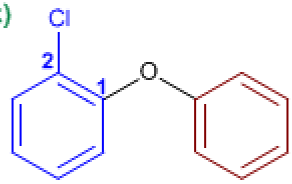
4-Etoxibut-1-ino

j)



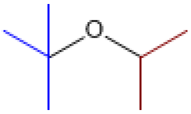
Ciclohexil fenil éter

k)



2-Clorofenil fenil éter

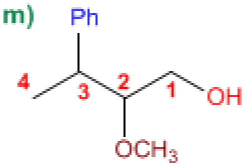
l)



tert-butil isopropil éter

Los grupos alcóxido (metóxido, etóxido....) se ordenan alfabéticamente con los demás sustituyentes de la molécula y no tienen ninguna preferencia sobre ellos

m)

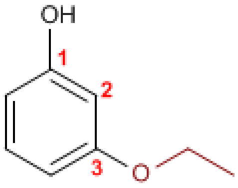


2-Metoxi-3-fenilbutan-1-ol

n)

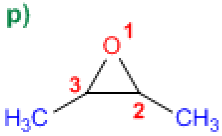
Dietil éter

o)



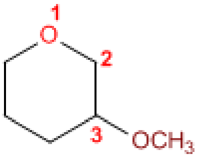
m-Etoxifenol

p)



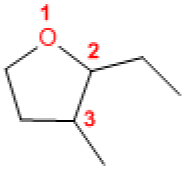
2,3-Dimetiloxaciclopropano

q)



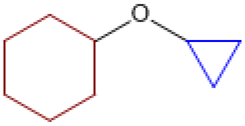
3-Metoxioxaciclohexano

r)



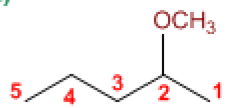
2-Etil-3-metiloxaciclopentano

s)



Ciclohexil ciclopropil éter

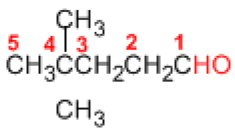
t)



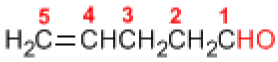
2-Metoxipentano

Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas

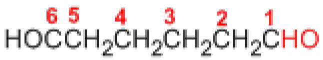
Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación -ano del alcano correspondiente por -al. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo -dial.



4,4-Dimetilpentanal

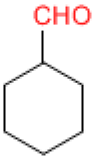


Hex-4-enal

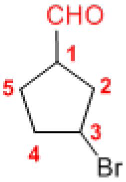


Pentanodial

El grupo -CHO unido a un ciclo se llama -carbaldehído. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

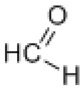


Ciclohexanocarbaldehído



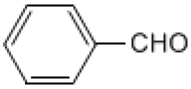
3-Bromociclopentanocarbaldehído

Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



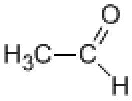
Formaldehído

(Metanal)



Benzaldehído

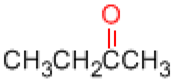
(Bencenocarbaldehído)



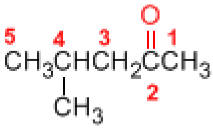
Acetaldehído

(Etanal)

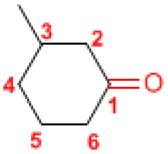
Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación -ano del alcano con igual longitud de cadena por -ona. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

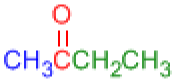


4-Metil-2-pentanona

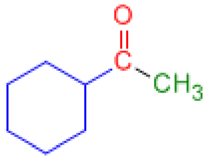


3-Metilciclohexanona

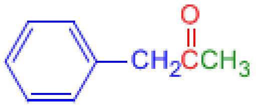
Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil cetona



Ciclohexil metil cetona

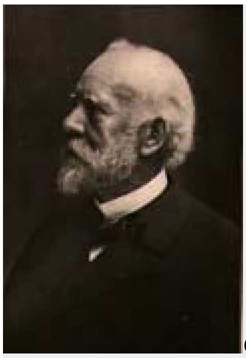


Fenil metil cetona

Siguiente >

[Volver]

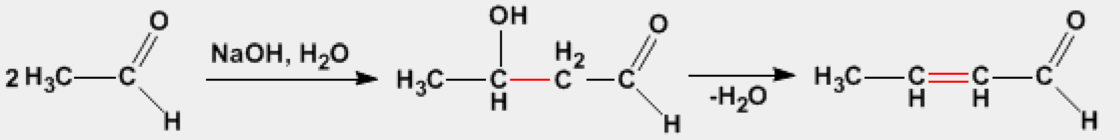
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.

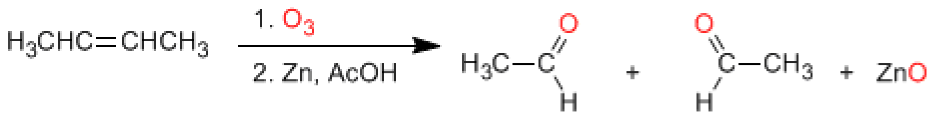


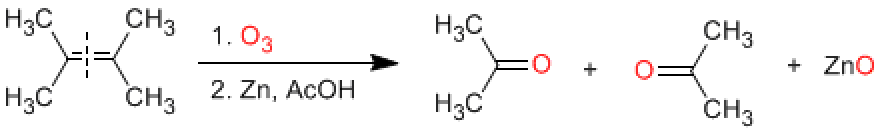
[1] [2] [3]

Preparación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas pueden ser preparados por oxidación de alcoholes, ozonólisis de alquenos, hidratación de alquinos y acilación de Friedel-Crafts como métodos de mayor importancia.

a) Ozonólisis de alquenos: Los alquenos rompen con ozono formando aldehídos y/o cetonas. Si el alqueno tiene hidrógenos vinílicos da aldehídos. Si tiene dos cadenas carbonadas forma cetonas.

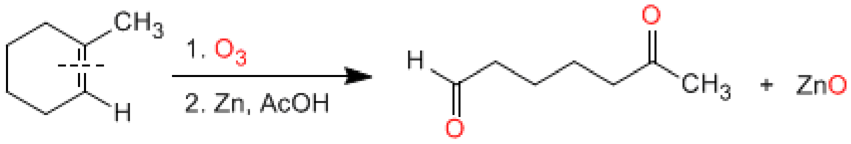




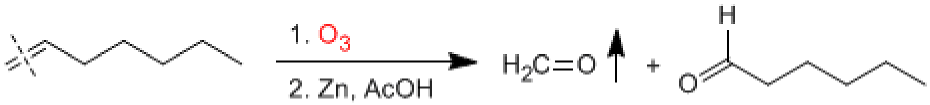
Ozonólisis

Los alquenos simétricos y terminales permiten la preparación de carbonilos mediante ozonólisis

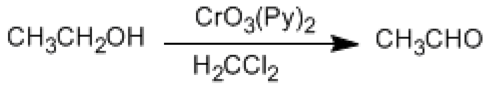
La ozonólisis de alquenos cíclicos produce compuestos dicarbonílicos:

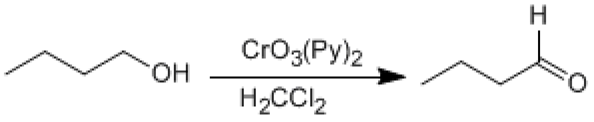


Los alquenos terminales rompen formando metanal, que separa fácilmente de la mezcla por su bajo punto de ebullición.

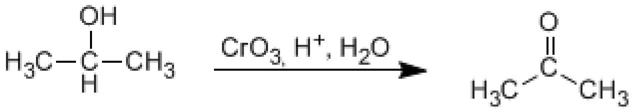


b) Oxidación de alcoholes: Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan para dar aldehídos y cetonas respectivamente. Deben tomarse precauciones en la oxidación de alcoholes primarios, puesto que sobreoxidan a ácidos carboxílicos en presencia de oxidantes que contengan agua. En estos caso debe trabajarse con reactivos anhídros, como el clorocromato de piridino en diclorometano (PCC), a temperatura ambiente.

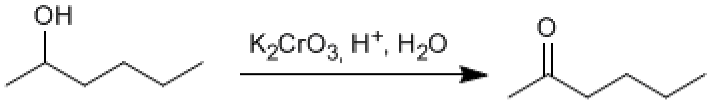


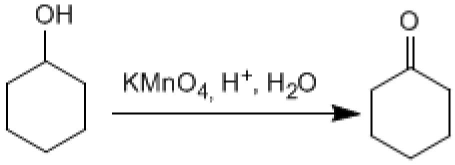


Los alcoholes secundarios dan cetonas por oxidación. Se emplean como oxidantes permanganato, dicromato, trióxido de cromo.

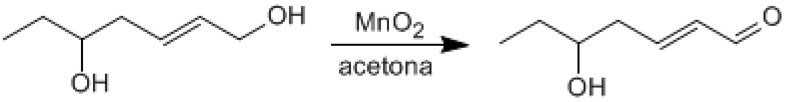


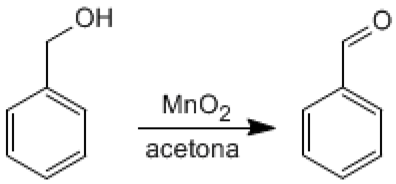
La oxidación supone la pérdida de dos hidrógenos del alcohol. Los alcoholes terciarios no pueden oxidar puesto que carecen de hidrógeno sobre el carbono.



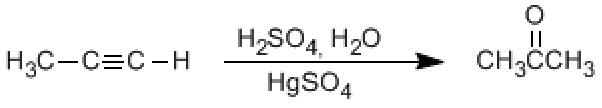


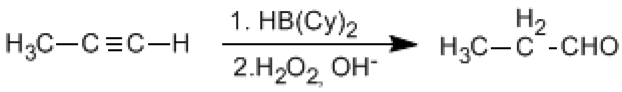
Los alcoholes alílicos y bencílicos se transforman en aldehídos o cetonas por oxidación con dióxido de manganeso en acetona. Esta reacción tiene una elevada selectividad y no oxida alcoholes que no se encuentren en dichas posiciones.



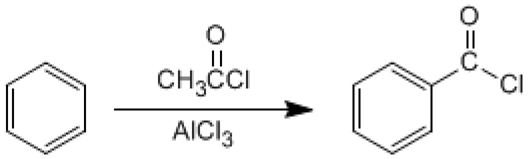


c) Hidratación de alquinos: Los alquinos se pueden hidratar Markovnikov, formando cetonas, o bien antiMarkovnivov, para formar aldehídos.





d) Acilación de Friedel-Crafts: La introducción de grupos acilo en el benceno permite la preparación de cetonas con cadenas aromáticas.

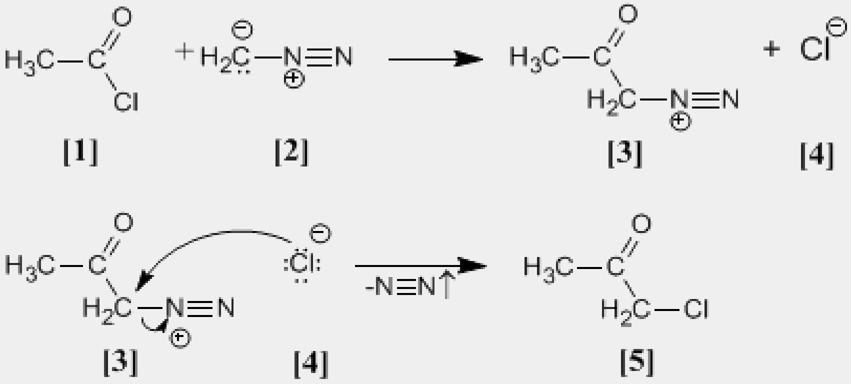


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.

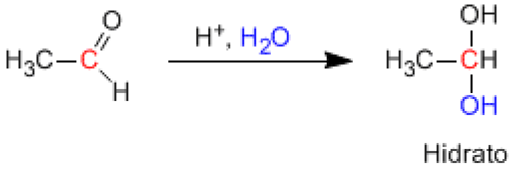


Síntesis de Arndt Eistert

Esta reacción permite transformar haluros de alcanoilo en cetonas halogenadas en su posición alfa.

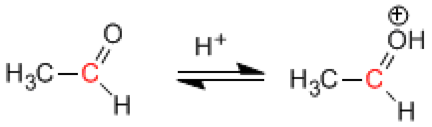
Formación de Hidratos

Los aldehídos y cetonas reaccionan en medio ácido acuoso para formar hidratos. El mecanismo consta de tres etapas. La primera y más rapìda consiste en la protonación del oxígeno carbonílico. Esta protonación produce un aumento de la polaridad sobre el carbono y favorece el ataque del nucleófilo. En la segunda etapa el agua ataca al carbono carbonilo, es la etapa lenta del mecanismo. En la tercera etapa se produce la desprotonación del oxígeno formándose el hidrato final.

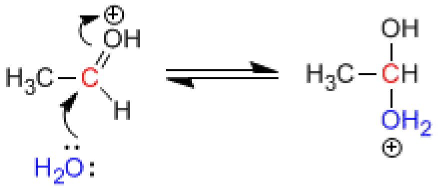


Mecanismo de la reacción

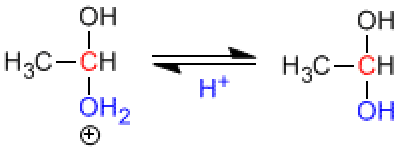
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



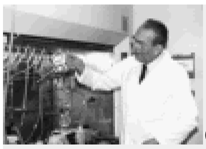
Etapa 2. Ataque nucleófilo del agua al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hidrato



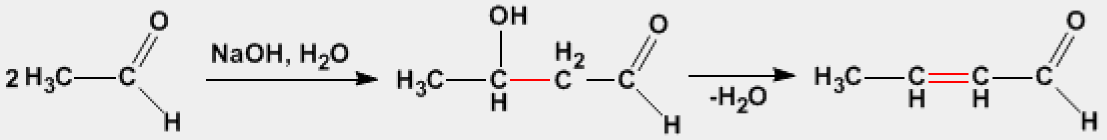
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Aldólica (Condensación)

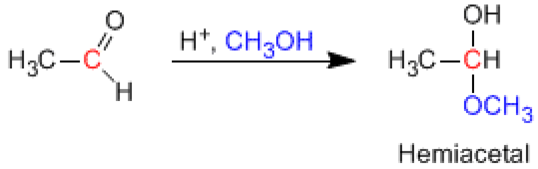
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



[1] [2] [3]

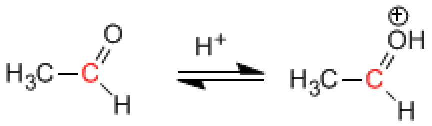
Formación de Hemiacetales

Los hemiacetales se forman por reacción de un equivalente de alcohol con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona. Esta reacción se cataliza con ácido y es equivalente a la formación de hidratos.

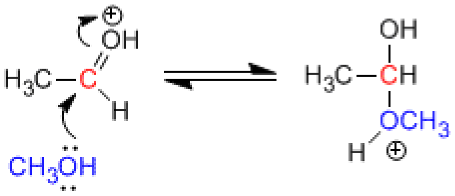


Mecanismo de la reacción:

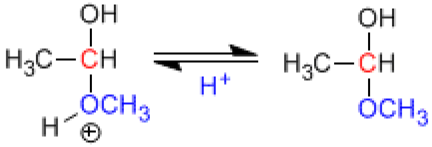
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Etapa 2. Ataque nucleófilo del metanol al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hemiacetal

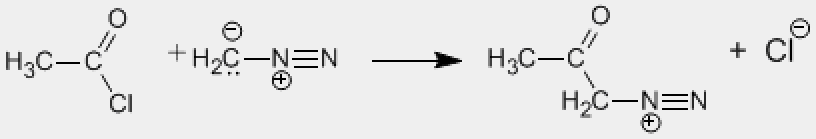


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

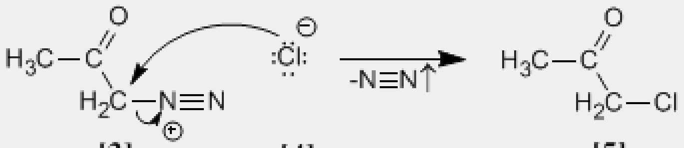
Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



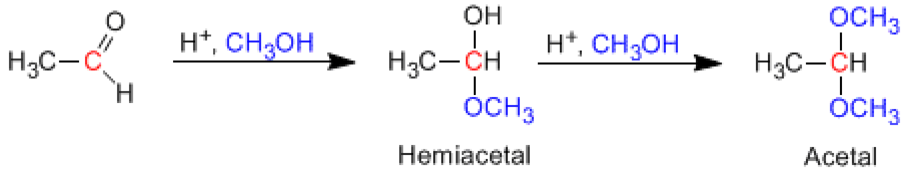
[1] [2] [3] [4]



[3] [4] [5]

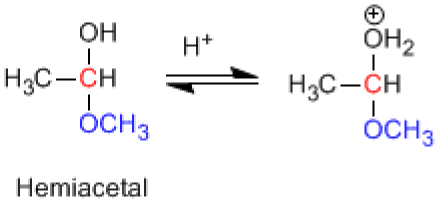
Formación de Acetales

Los aldehídos y cetonas reaccionan con alcoholes bajo condiciones de catálisis ácida, formando en una primera etapa hemiacetales, que posteriormene evolucionan por reacción con un segundo equivalente de alcohol a acetales.

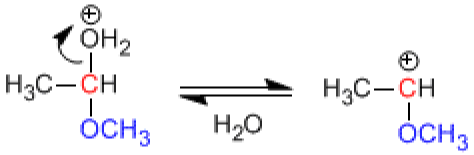


Mecanismo para la formación de acetales

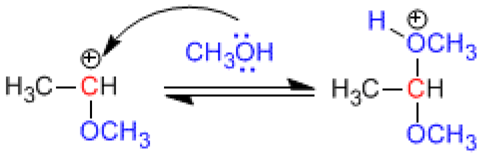
Etapa 1. Protonación del grupo hidroxilo



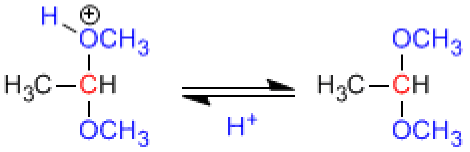
Etapa 2. Pérdida de agua.



Etapa 3. Ataque del alcohol al carbocatión



Etapa 4. Desprotonación del acetal

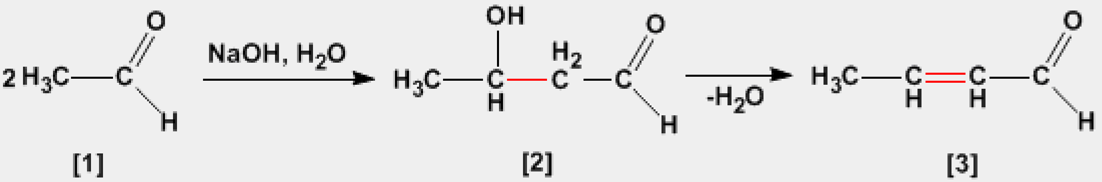


Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

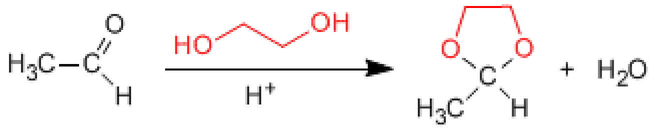
Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



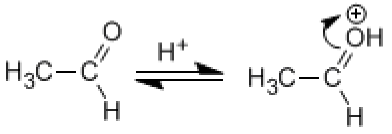
Formación de acetales cíclicos

Los 1,2- y 1,3-dioles reaccionan con aldehídos y cetonas formando acetales cíclicos. Los equilibrios se desplazan hacia el producto final eliminando el agua formada por destilación azeotrópica con benceno o tolueno.

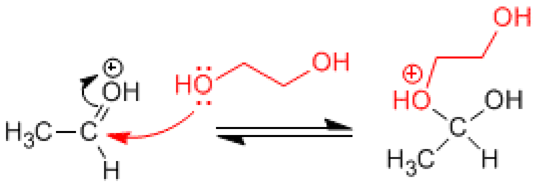


Mecanismo para la formación de acetales cíclicos:

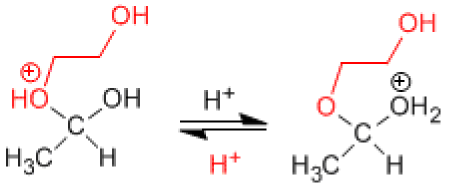
Etapa 1. Protonación del carbonilo



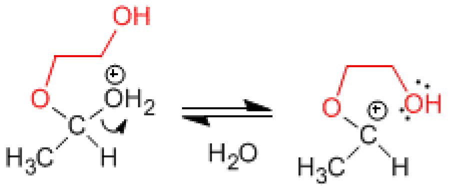
Etapa 2. Ataque nucleófilo del diol al carbonilo.



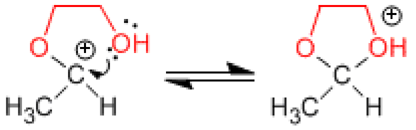
Etapa 3. Equilibrio ácido base entre el éter y el alcohol



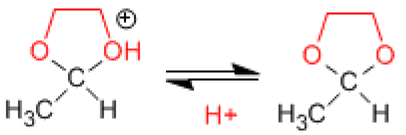
Etapa 4. Perdida de agua



Etapa 5. Ciclación



Etapa 6. Desprotonación del acetal cíclico

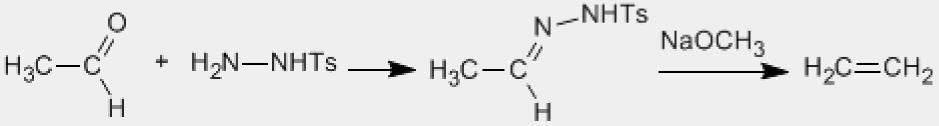


Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

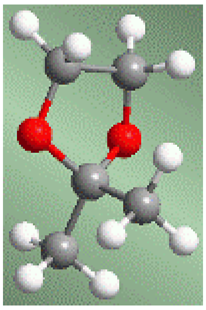
Bamford Stevens (Reacción)

Tosilhidrazonas **[2]** de aldehídos o cetonas alifáticos **[1]** reaccionan con bases fuertes para dar alquenos **[3]**.



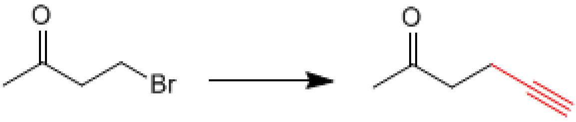
[1] [2] [3]

Acetales como grupos protectores

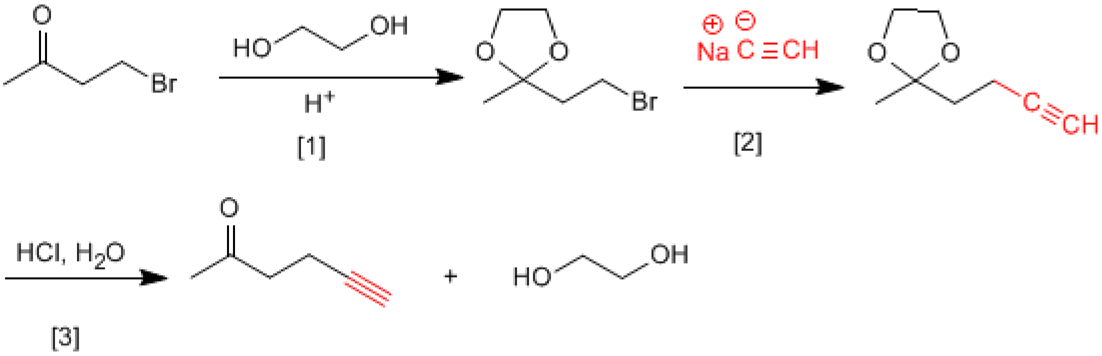


Los acetales pueden emplearse, por su estabilidad, como grupos protectores del carbonilo. El acetal es un éter, muy estable en medios básicos, aunque rompe en presencia de medios ácidos. En muchos procesos de síntesis el grupo carbonilo es incompatible con el reactivo utilizado. En estos casos debe protegerse para evitar que reaccione. La inestabilidad del acetal en medio ácido puede emplearse para desproteger el carbonilo.

Veamos algunos ejemplos:

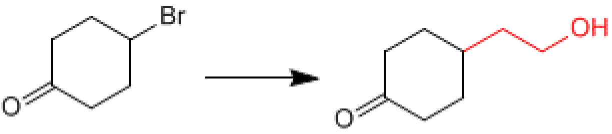


Esta transformación requiere una sustitución, empleando como nucleófilo en acetiluro de sodio. El nucleófilo puede atacar también al grupo carbonilo, para evitarlo vamos a protegerlo.

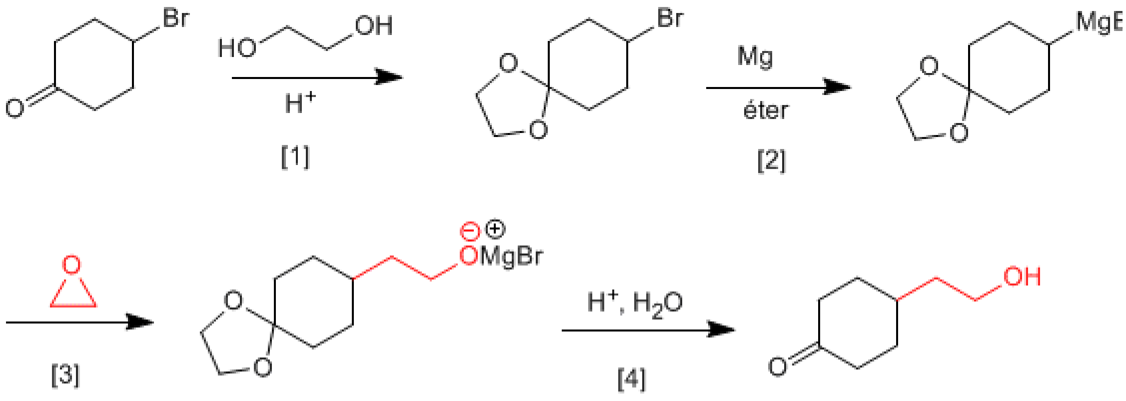


[1] Protección de la cetona.
[2] Ataque del acetiluro al carbono del bromo.
[3] Desprotección del carbonilo

Veamos un segundo ejemplo:



Es necesario proteger la cetona antes de formar el organometálico para evitar la dimerización del compuesto.



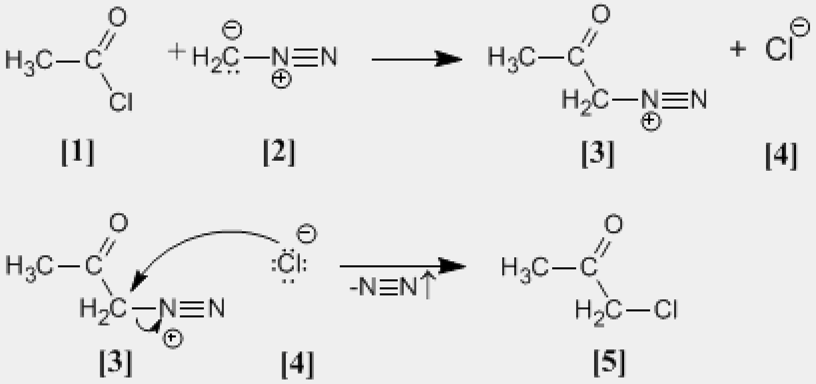
[1] Protección de la cetona.
[2] Formación del magnesiano.
[3] Apertura del oxaciclopropano.
[4] Desprotección y protonación del alcóxido.

Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.
Investigación: En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de α-dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

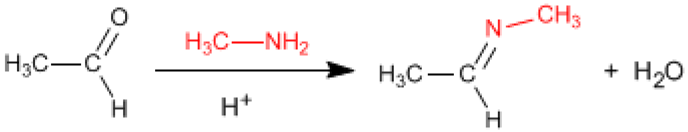
Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



Formación de Iminas

La reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con aminas primarias genera iminas **[2]**. La reacción se favorece en un medio ligeramente ácido (pH=4.5).



[1] [2]

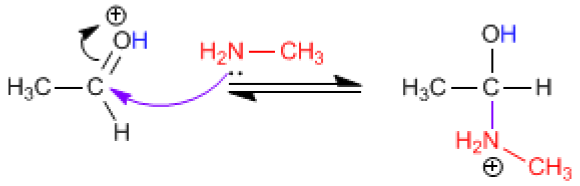
El control del pH es fundamental, puesto que se requiere la protonación del oxígeno del carbonilo para favorecer el ataque nucleófilo.

Mecanismo:

Etapa 1. Protonación del grupo carbonilo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleófilo.

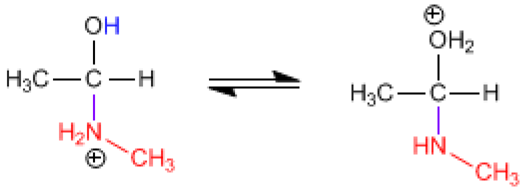
[1] [3]

Etapa 2. Ataque nucleófilo de la amina primaria al carbono carbonilo.



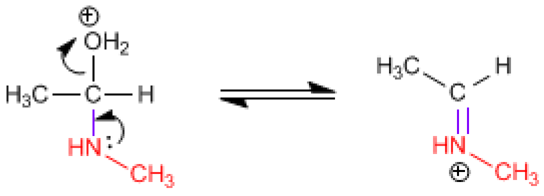
[3] [4]

Etapa 3. Protonación del grupo hidroxilo para transformarlo en buen grupo saliente.



[4] [5]

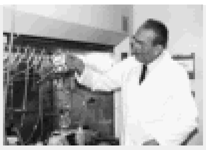
Etapa 4. Perdida de agua y formación de la imina protonada.



[5] [6]

Etapa 5. Desprotonación del catión.

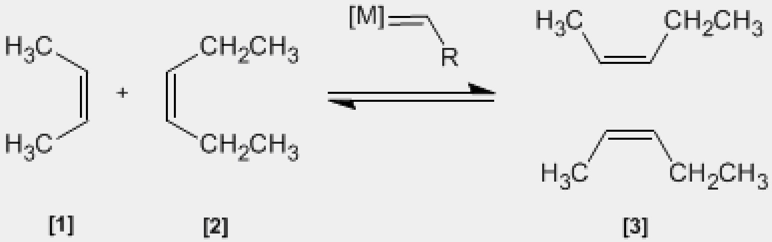
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamentes ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

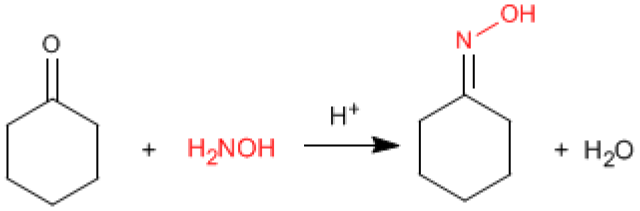
Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



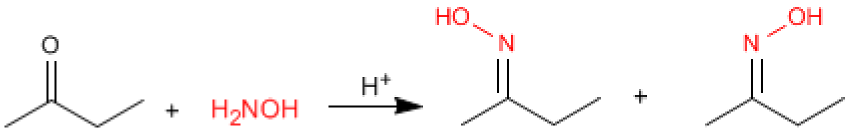
Formación de Oximas

Las oximas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** e hidroxilamina **[2]** en un medio débilmente ácido. El mecanismo es análogo al de formación de iminas.



[1] [2] [3]

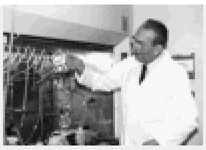
Las oximas de aldehídos y cetona asimétricas presentan isomería Z/E dependiendo de la posición del grupo hidroxilo.



(E) (Z)

Las iminas e hidrazonas (que comentaremos a continuación) también presentan esta característica.

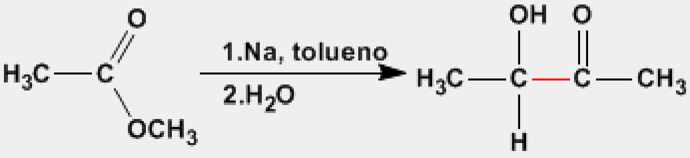
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Aciloínica (Condensación)

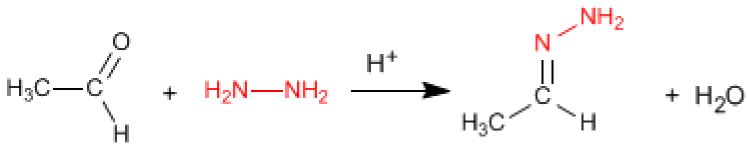
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



[1] [2]

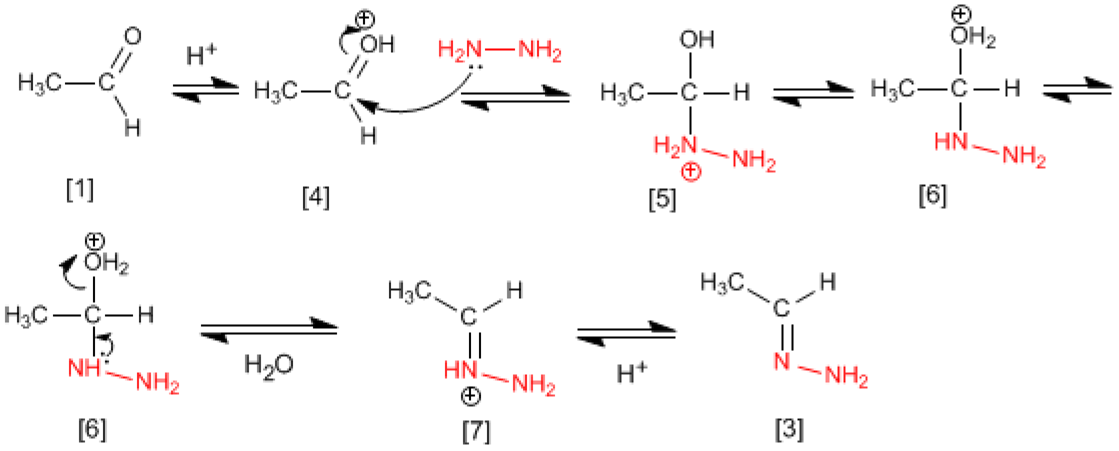
Formación de Hidrazonas

Las hidrazonas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con hidrazina **[2]**. Igual que en el caso de las iminas y oximas requiere pH=4.



[1] [2] [3]

Aunque el mecanismo es análogo al de formación de iminas, comentaremos de nuevo los pasos.



El etanal **[1]** se protona formando su ácido conjugado **[4]**. La importante polaridad del carbono carbonilo de **[4]** favorece el ataque de la hidrazina **[2]** para formando el intermedio **[5]**. El compuesto **[5]** intercambia un protón entre el nitrógeno y el oxígeno, transformando el grupo hidroxilo en agua (buen grupo saliente). El intermedio **[6]** pierde una molécula de agua transformándose en **[7]**, cuya desprotonación da la hidrazona final **[3].**

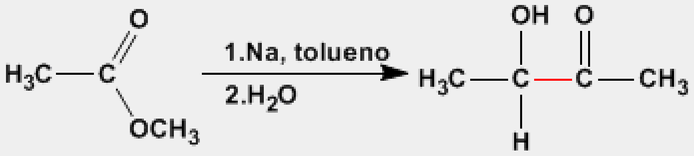
Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos.

Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Aciloínica (Condensación)

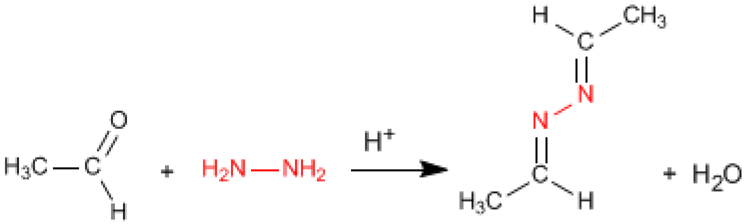
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



[1] [2]

Formación de Azinas

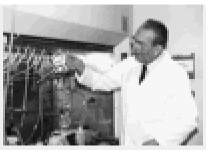
La hidrazina **[2]** reacciona con dos moleculas de aldehido **[1]** para formar azinas **[3].**



[1] [2] [3]

El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

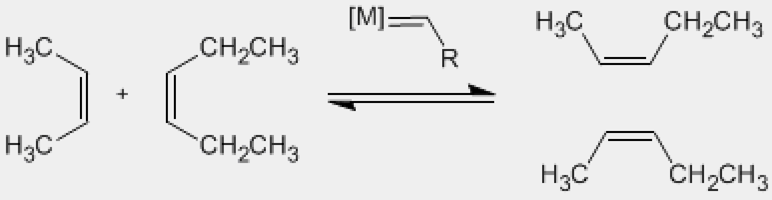
George A. Olah (1927 -)



Origen: Químico estadounidense.
Lugar de nacimiento: Budapest
Formación: Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949
Docencia: Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.
Industria: Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario
Investigación: Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamentes ácidos.
Premio Nobel: En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

Metátesis de Alquenos

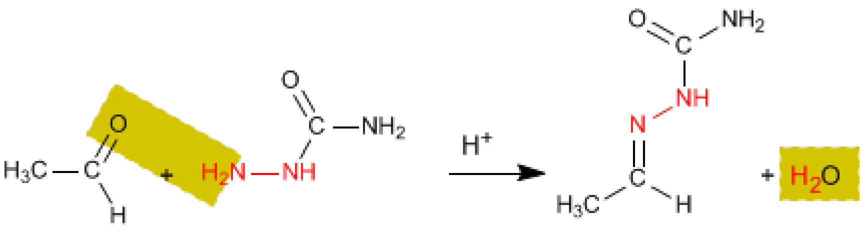
En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



[1] **[2]** **[3]**

Formación de Semicarbazonas

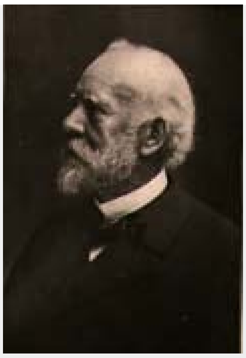
Las semicarbazonas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con semicarbazida **[2]**. Veamos un ejemplo:



[1] [2] [3]

El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

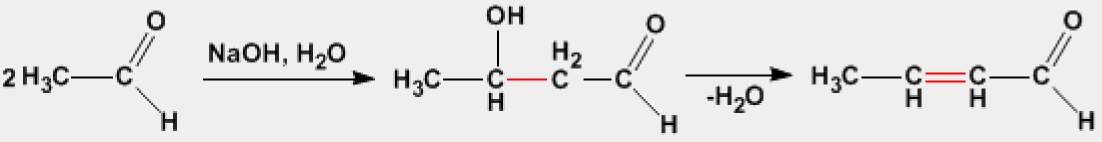
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Aldólica (Condensación)

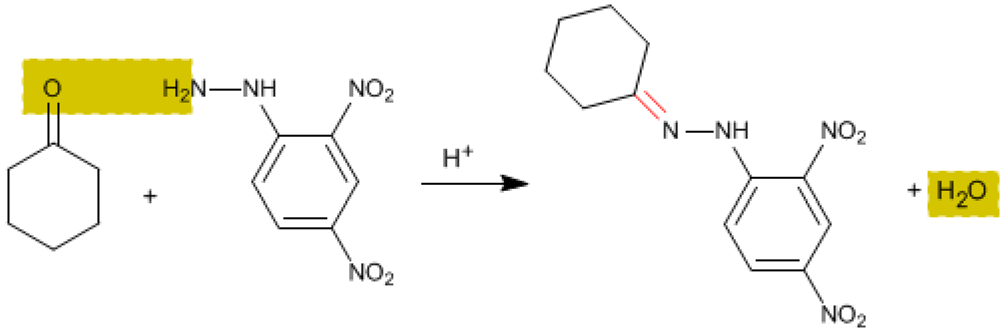
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



[1] [2] [3]

Ensayo de la 2,4-Dinitrofenilhidrazina

Se trata de un ensayo analítico específico de aldehídos y cetonas. Los carbonilos **[1]** reaccionan con 2,4-Dinitrofenilhidrazina **[2]** formando fenilhidrazonas **[3]** que precipitan de color amarillo. La aparicion de precipidado es un indicador de la presencia de carbonilos en el medio.



[1] [2] [3]

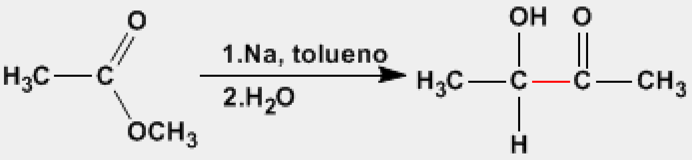
El mecanismo de la reacción es análogo al de formación de iminas.

Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Aciloínica (Condensación)

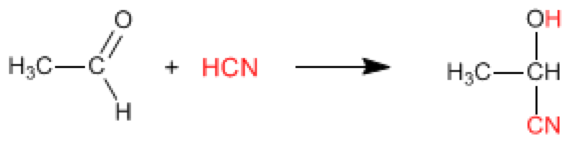
La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



[1] [2]

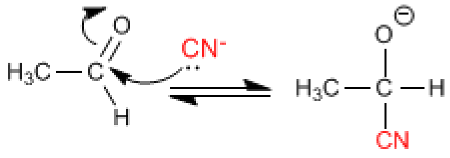
Formación de Cianhidrinas

Las cianhidrinas **[3]** se forman por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con ácido cianhídrico **[2]** y son compuestos que contienen un grupo cinano y un hidroxi sobre el mismo carbono.



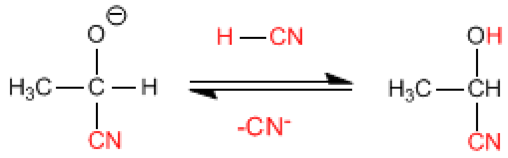
[1] [2] [3]

El mecanismo de la reacción transcurre en dos etapas:
Etapa 1. Los iones cianuro actúan como nucleófilos atacando al carbono carbonilo. El ácido cianhídrico es demasiado débil para generar cantidades importantes de cianuro, por ello, se añade cianuro de sodio o potasio al medio, garantizando la cantidad suficiente de cianuro para que la reacción transcurra en buen rendimiento.



[1] [4]

Etapa 2. En este paso el ión alcóxido **[4]** se protona arrancando hidrógenos al ácido cianhídrico. En esta etapa se regeneran los iones cianuro.



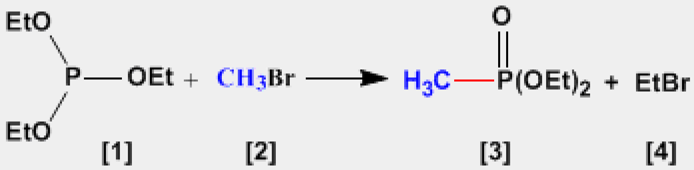
[4] [3]

Kurt Alder (1902 - 1958)

Origen: Químico alemán.
Lugar de nacimiento: Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).
Formación: estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.
Docencia: Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.
Investigación: Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.
Premio Nobel: En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

Arbuzov (Reacción)

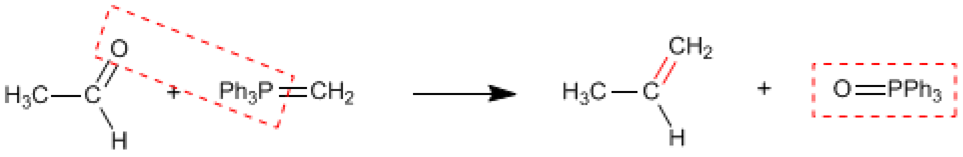
La reacción de Abuzov se emplea en la síntesis de fosfonatos **[3]** a partir de fosfitos **[1]**. Los fosfonatos obtenidos en la síntesis de Abuzov se emplean como materiales de partida en la síntesis de Horner-Wittig.



[1] [2] [3] [4]

Reacción de Wittig

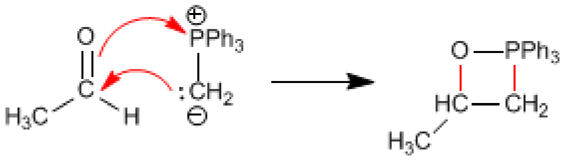
La reacción de Wittig emplea Iluros de fósforo **[2]** para transformar aldehídos y cetonas **[1]** en alquenos **[3]**. Como subproducto se obtiene el óxido de trifenilfosfina **[4].**



[1] [2] [3] [4]

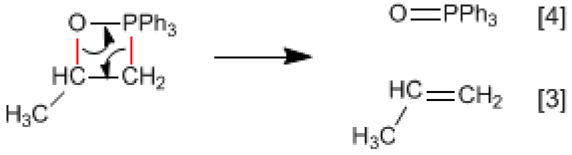
En el mecanismo de la reacción el iluro y el carbonilo se combinan para formar un oxafosfetano que rompe dejando libre el alqueno final.

Etapa 1. El etanal y el iluro se combian formando el fosfetano.



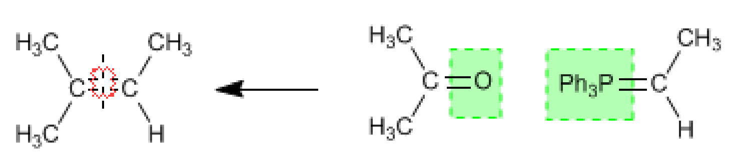
[1] [2] [5]

Etapa 2. El fosfetano rompe formando el alqueno y oxido de trifenilfosfina.



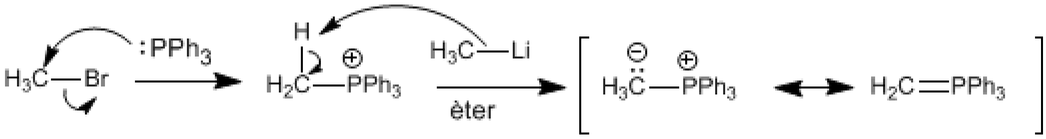
[5]

Ejemplo - Obtener mediante Wittig el 2-Metilbut-2-eno

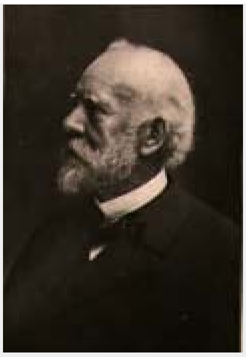


Se rompe el alqueno por el doble enlace y a cada carbono se le agrega el grupo encerrado en verde.

Los **iluros de fósforo** se preparan mediante reacción de haloalcanos y trifenilfosfina, seguido de desprotonación del carbono con base fuerte (organometálicos de litio).



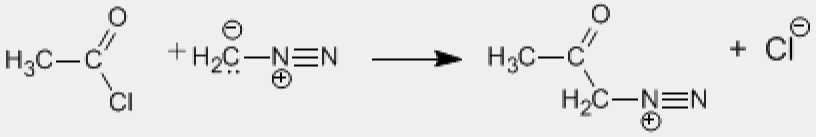
Charles Friedel (1832 - 1899)



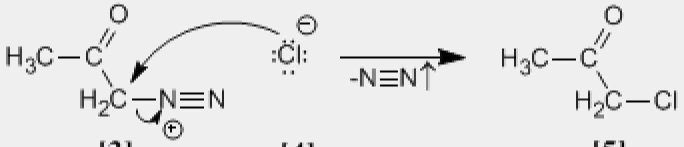
Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



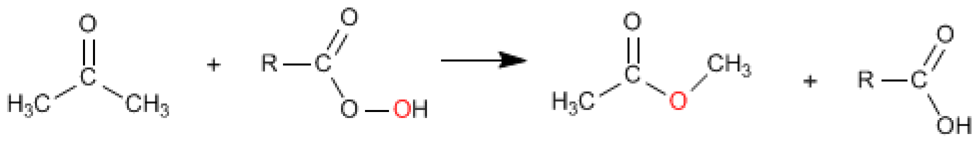
[1] [2] [3] [4]



[3] [4] [5]

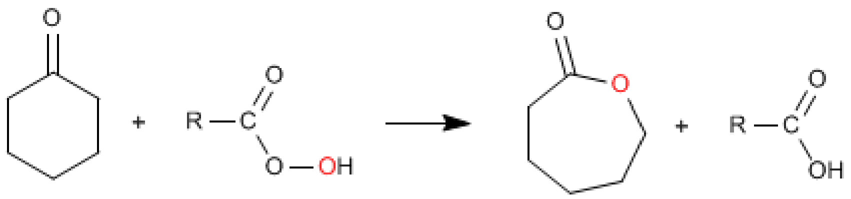
Oxidación de Baeyer Villiger

La reacción de cetonas **[1]** con perácidos **[2]** produce ésteres **[3]**. El oxígeno del perácido se inserta entre el carbono carbonilo y el carbono alfa de la cetona. Esta reacción fue descrita por Adolf von Baeyer y Victor Villiger in 1899.



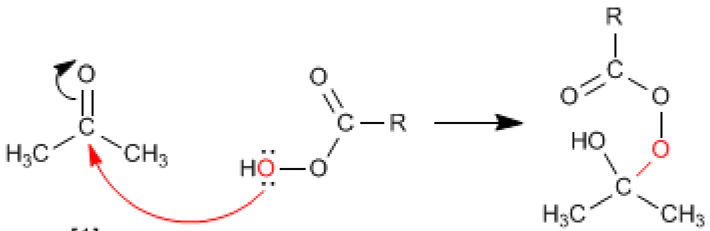
[1] [2] [3] [4]

A partir de cetonas cíclicas se obtienen ésteres cíclicos (lactonas)



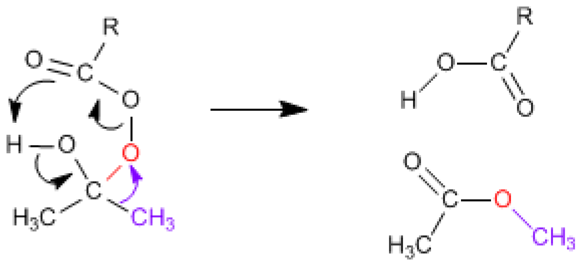
El mecanismo de Baeyer Villiger comienza con el ataque nucleófilo del perácido sobre el carbonilo, seguido de la migración del sustituyente desde el grupo carbonilo al oxígeno del perácido.

Etapa 1. Adición del perácido al carbonilo



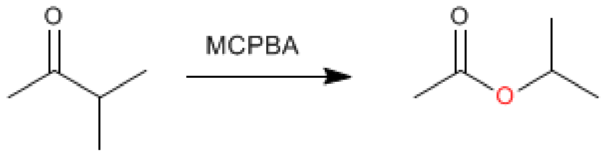
[1] [2]

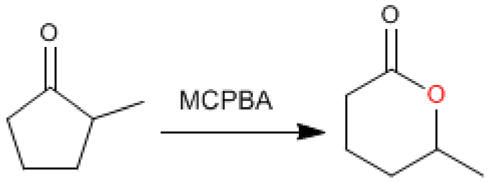
Etapa 2. Migración del sustituyente desde carbono carbonilo hacia el oxígeno (rojo)



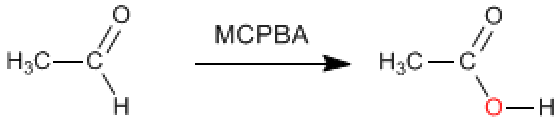
Cuando la cetona tiene dos sustituyentes diferentes migra mejor el más sustituido. Existe un orden de migración que nos ayuda a decidir que sustituyente pasa a unirse al oxígeno del perácido.

Orden de migración: H > carbono terciario > ciclohexilo > carbono secundario » fenilo > carbono primario > metilo

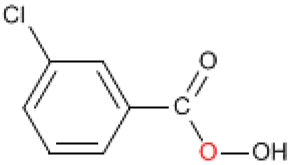




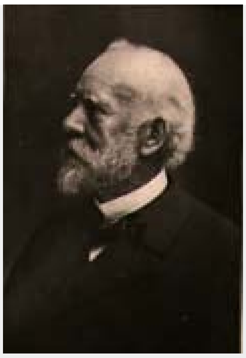
Como puede observarse en el orden de migración, el grupo que mejor migra, por su pequeño tamaño, es el hidrógeno, por ello, al tratar aldehídos con perácidos se produce la migración del hidrógeno formándose ácidos carboxílicos.



El **MCPBA** (Ácido meta-cloroperoxibenzoico) es un perácido ampliamente utilizado en la epoxidación de alquenos y también en Baeyer-Villger. La fórmula del MCPBA se muestra a continuación.



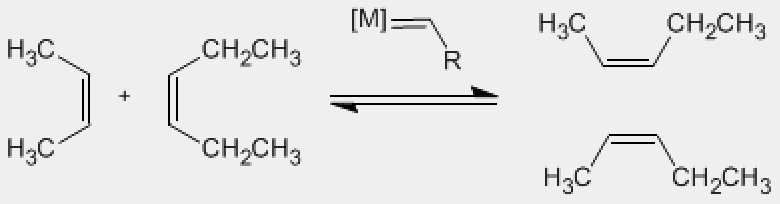
Charles Friedel (1832 - 1899)



Origen: Quimico frances..
Lugar de nacimiento: Estrasburgo.
Formación: estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.
Docencia: Profesor en la Universidad de la Sorbona.
Investigación: Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.
Premio Nobel:

Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.

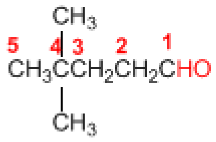


[1] [2] [3]

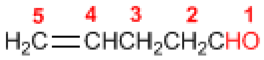
Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Reglas IUPAC

Regla 1. Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación -ano del alcano correspondiente por -al. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo -dial.



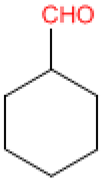
4,4-Dimetilpentanal



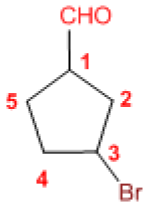
Hex-4-enal

Hexanodial

Regla 2. El grupo -CHO se denomina -carbaldehído. Este tipo de nomenclatura es muy útil cuando el grupo aldehído va unido a un ciclo. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

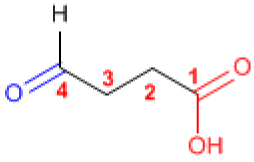


Ciclohexanocarbaldehído

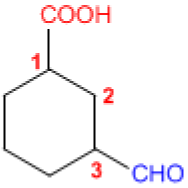


3-Bromociclopentanocarbaldehido

Regla 3. Cuando en la molécula existe un grupo prioritario al aldehído, este pasa a ser un sustituyente que se nombra como oxo- o formil-.



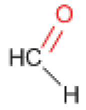
Àcido 4-oxobutanoico



Àcido 3-formilciclohexanocarboxílico

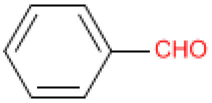
Tanto -carbaldehído como formil- son nomenclaturas que incluyen el carbono del grupo carbonilo. -carbaldehído se emplea cuando el aldehído es grupo funcional, mientras que formil- se usa cuando actúa de sustituyente.

Regla 4. Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



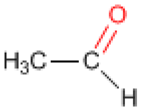
Formaldehído

(Metanal)



Benzaldehído

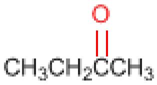
(Bencenocarbaldehído)



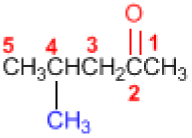
Acetaldehído

(Etanal)

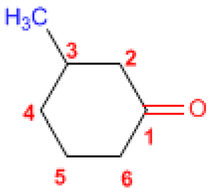
Regla 5. Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación -ano del alcano con igual longitud de cadena por -ona. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

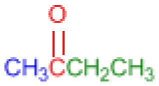


4-Metil-2-pentanona

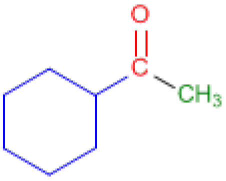


3-Metilciclohexanona

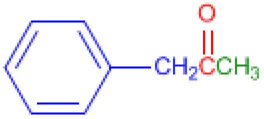
Regla 6. Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil cetona

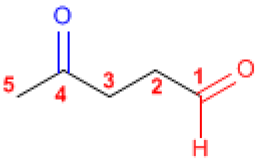


Ciclohexil metil cetona

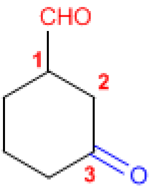


Fenil metil cetona

Regla 7. Cuando la cetona no es el grupo funcional de la molécula pasa a llamarse oxo-.



4-Oxopentanal

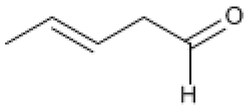


3-Oxociclohexanocarbaldehído

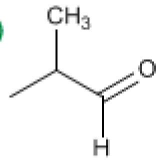
Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.1

Nombra los siguientes aldehídos y cetonas:

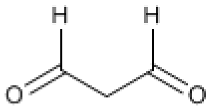
a)



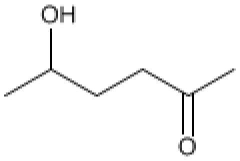
b)



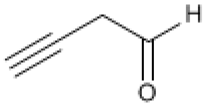
c)



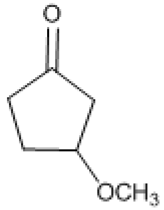
d)



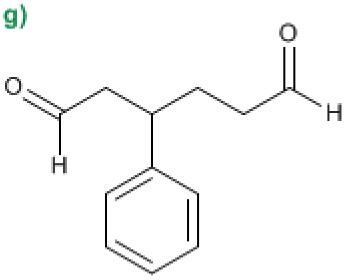
e)



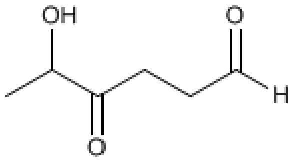
f)



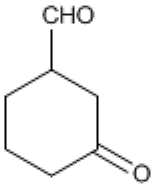
g)



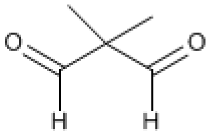
h)



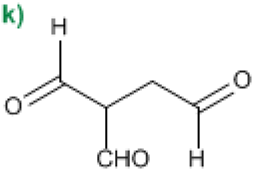
i)



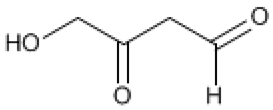
j)



k)

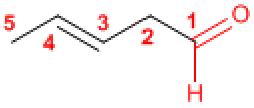


l)

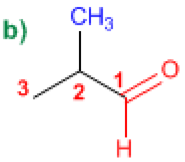


Solución

a)



b)



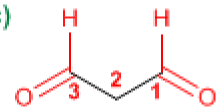
1. Cadena principal: 5 carbonos (pentano)

2. Numeración: comienza en el aldehído (grupo funcional)
Grupo funcional: aldehído
3. Nombre: Pent-3-enal

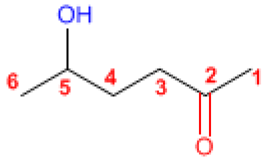
1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Numeración: localizador más bajo al aldehído.
3. Grupo funcional: aldehído
4. Sustituyentes: metilo en 2.
5. Nombre: 2-Metilpropanal

Los aldehídos y cetonas son prioritarios sobre alquenos y alquinos, y se numeran otorgándoles el localizador más bajo

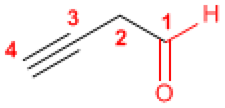
c)



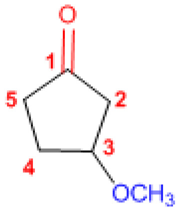
d)



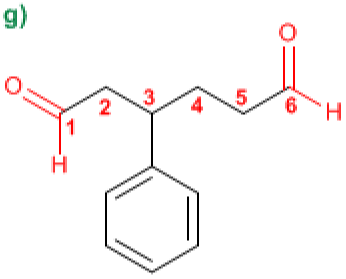
e)



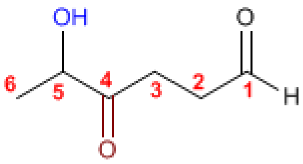
f)



g)



h)



1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehido)
3. Nombre: Propanodial

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: asignar el menor localizador a la cetona
4. Sustituyentes: hidroxi en 5.
5. Nombre: 5-Hidroxihexan-2-ona

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Nombre: But-3-inal

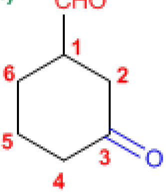
1. Cadena principal: ciclo de 5 miembros (ciclopentano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: comienza en la cetona y prosigue hacia el sustituyente
4. Sustituyentes: metoxi en 3.
5. Nombre: 3-Metoxiciclopentanona

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehido (dialdehido)
3. Numeración: comienza en el extremo que otorga al fenilo el localizador más bajo.
4. Sustituyentes: fenilo en 3.
5. Nombre: 3-Fenilhexanodial

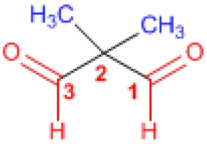
1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxi en 5 y oxo en 4.
5. Nombre: 5-Hidroxi-4-oxohexanal

Los aldehídos son prioritarios sobre las cetonas que pasan a nombrarse como sustituyentes (oxo-)

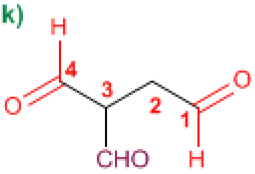
i)



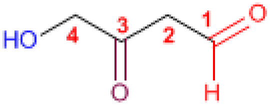
j)



k)



l)



1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: aldehído (-carbaldehído)
3. Numeración: menor localizador al grupo -CHO (este no se numera)
4. Sustituyentes: cetona (oxo-) en 3
5. Nombre: 3-Oxociclohexanocarbaldehído

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Sustituyentes: metilos en 2,2.
4. Nombre: 2,2-Dimetilpropanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Sustituyentes: formil en 3
4. Nombre: 3-Formilbutanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxi en 4 y oxo en 3.
5. Nombre: 4-Hidroxi-3-oxobutanal

Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.2

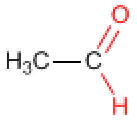
PRINT EMAIL

Dibuja la estructura de los siguientes aldehídos y cetonas:

a) Etanal (acetaldehído)
b) 3-Metilbutanal
c) Benzaldehído
d) 4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído
e) 3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído
f) 2-Metil-2,5-octanodiona
g) 2,5-Dioxooctanodial
h) 1,3-Ciclohexanodiona
i) 3-Metil-3-pentenal
j) 3-Oxobutanal
k) 3-Hidroxiciclopentanona
l) 4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

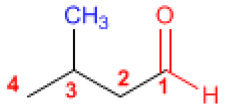
Solución

a)



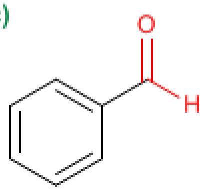
Etanal (acetaldehído)

b)



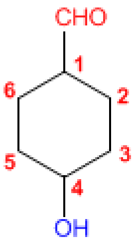
3-Metilbutanal

c)



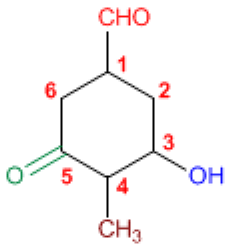
Benzaldehído

d)



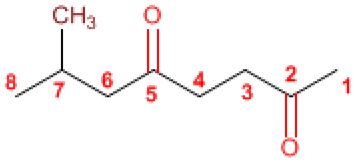
4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído

e)



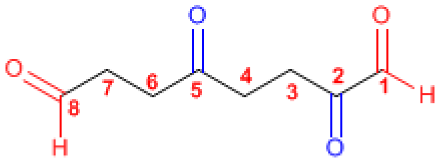
3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído

f)



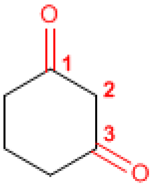
7-Metil-2,5-octanodiona

g)



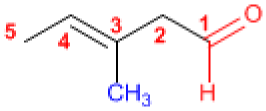
2,5-Dioxooctanodial

h)



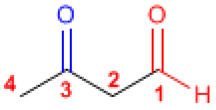
1,3-Ciclohexanodiona

i)



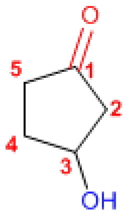
3-Metil-3-pentenal

j)



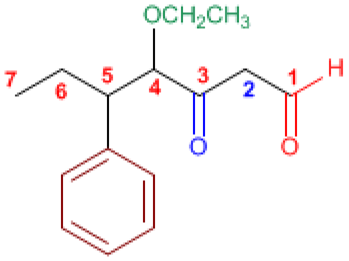
3-Oxobutanal

k)



3-Hidroxiciclopentanona

l)

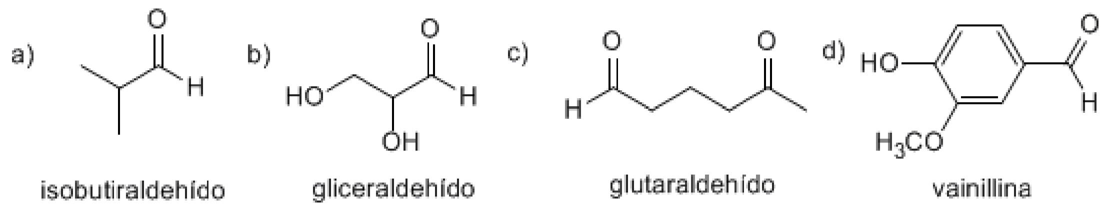


4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

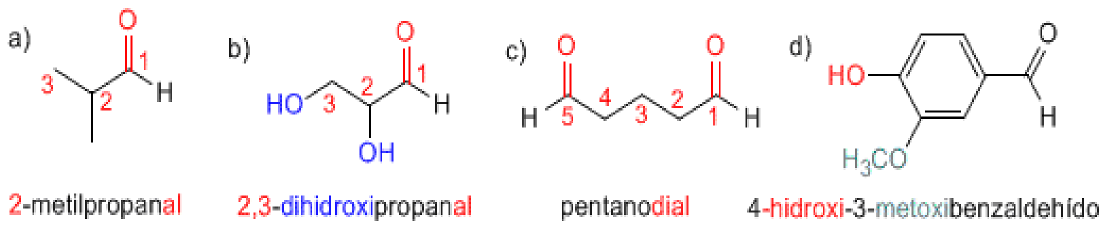
PROBLEMAS RESUELTOS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Aldehídos y Cetonas: Problema 1

1) A continuación se dan nombres comunes y las fórmulas estructurales de algunos compuestos carbonílicos. Indique el nombre correspondiente según la IUPAC.



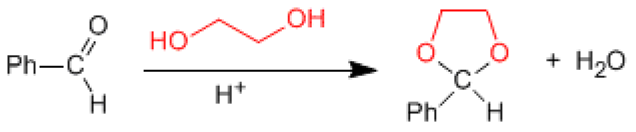
Solución



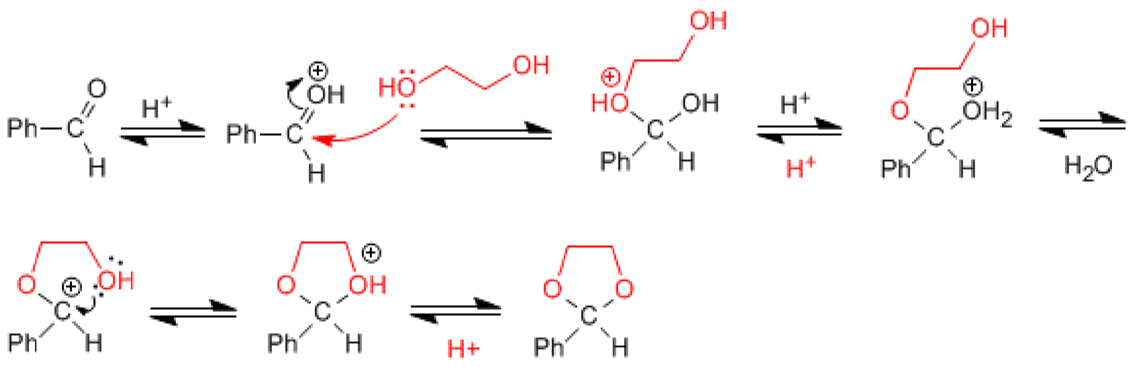
Aldehídos y cetonas: Problema 2

Dibuje la estructura del acetal que se forma cuando el benzaldehído se calienta con 1,2-etanodiol en medio ácido. Escriba un mecanismo detallado que justifique su formación. Describa paso a paso la hidrólisis de este acetal en medio ácido acuoso.

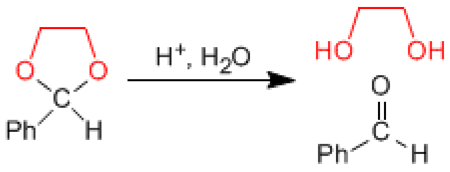
SOLUCIÓN



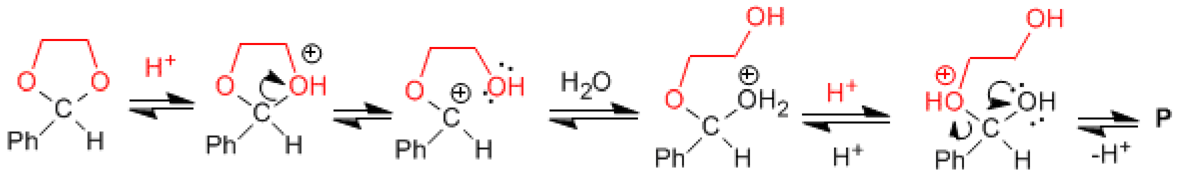
Mecanismo de formación del acetal:



La hidrólisis del acetal en medio ácido acuoso sigue es etapas inversas a la síntesis.



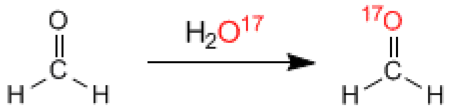
Mecanismo de hidrólisis del acetal cíclico.



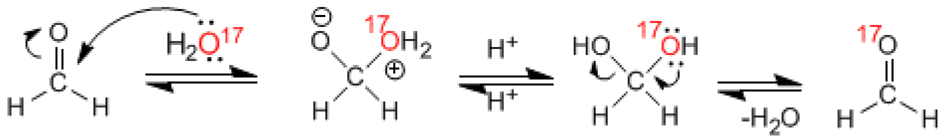
Aldehídos y Cetonas: Problema 3

Cuando se disuelve formaldehido en agua marcada con ^{17}O, se observa que después de unas horas tanto el hidrato del formaldehido como el formaldehido han incorporado el isótopo ^{17}O. Sugiera una explicación razonable de este hecho.

SOLUCION



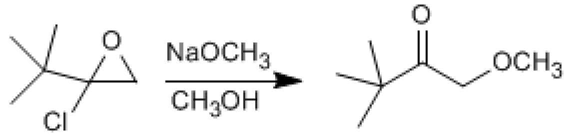
Mecanismo:



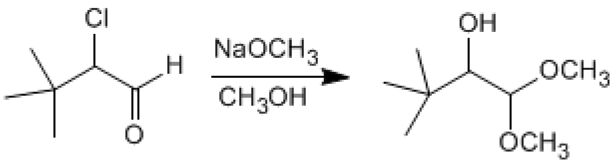
Aldehídos y Cetonas: Problema 4

Sugiera un mecanismo razonable para una de las siguientes reacciones:

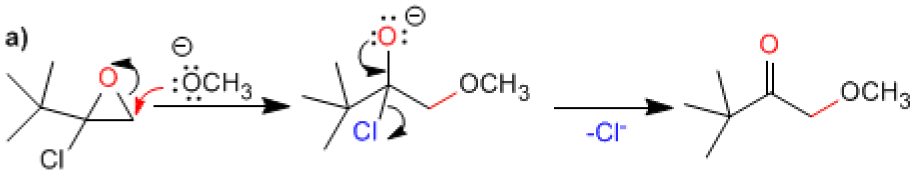
a)



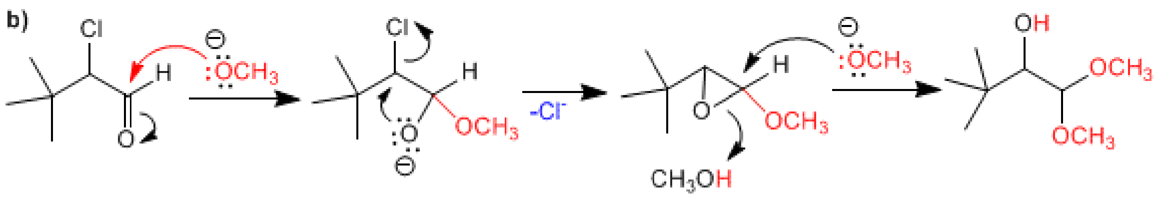
b)



SOLUCION



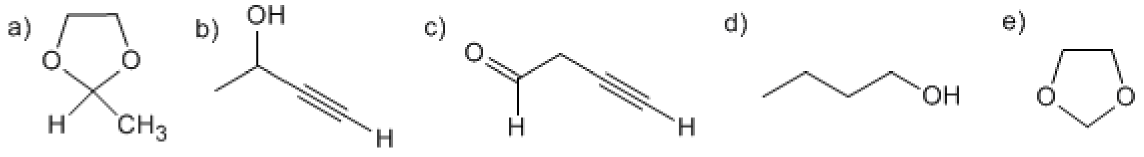
La primera etapa consiste en la apertura del oxaciclopropano sobre el carbono menos sustituido. En la segunda etpa, la cesión del par del oxígeno elimina el cloro, formándose un carbonilo.



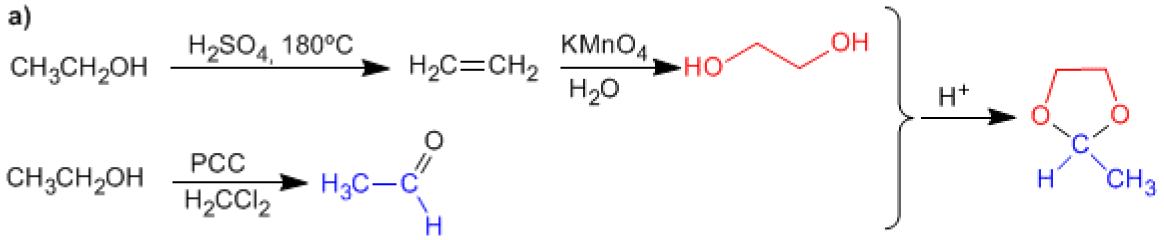
En el primer paso hay dos posibles posiciones de ataque; el carbono carbonilo y el carbono del cloro. Como el producto final no tiene metóxido en el carbono del cloro, atacamos al carbonilo. En la segunda etapa se produce una sustitución nucleófila intramolecular. Para terminar el metóxido abre el epóxido.

Aldehídos y Cetonas: Problema 5

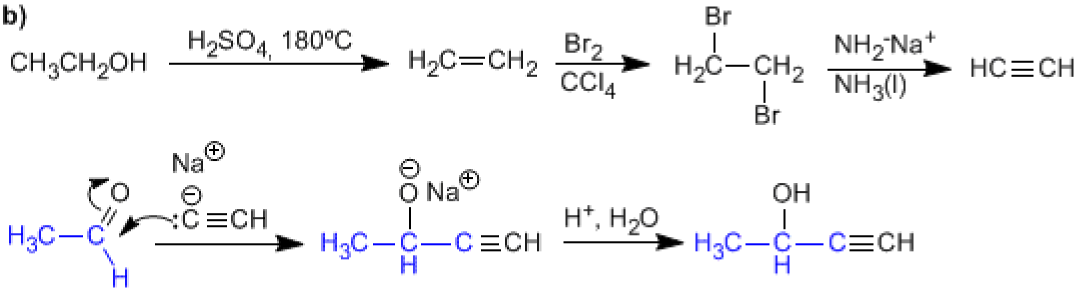
Usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono y los reactivos que necesite, describa una síntesis eficiente de cada una de las sustancias siguientes:



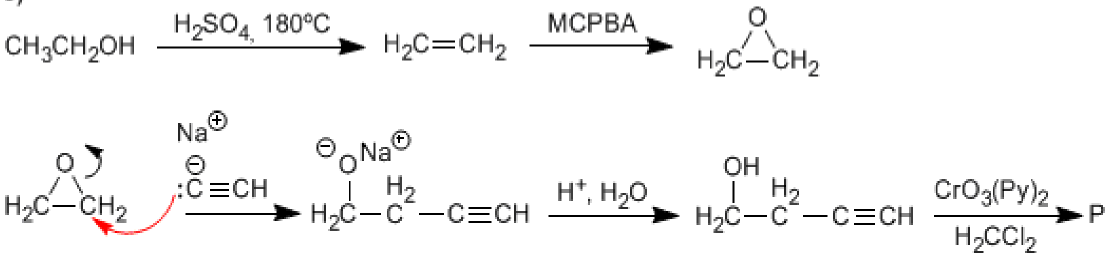
SOLUCIÓN



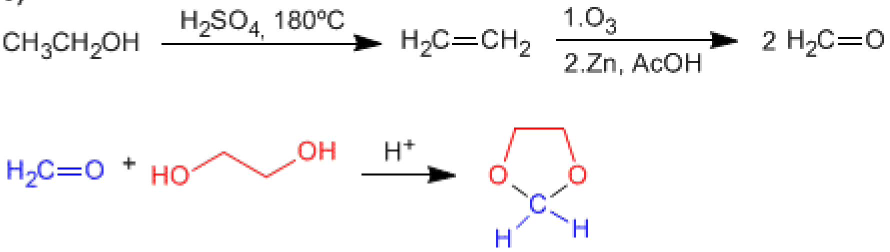
b)



c)

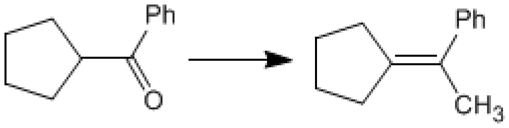


e)

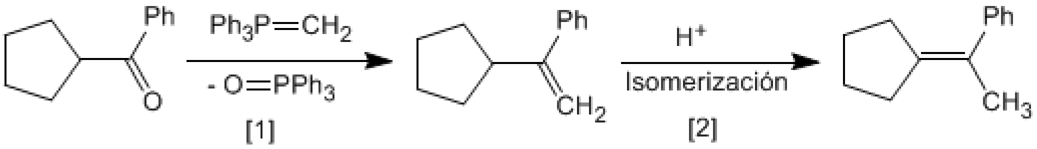


Aldehídos y Cetonas: Problema 6

Utilizando los reactivos necesarios, indicar las etapas que permiten realizar la siguiente transformación:



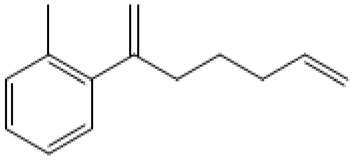
SOLUCIÓN



[1] Reacción de Wittig
[2] Isomerización en medio ácido, impulsada por la mayor estabilidad del alqueno interno.

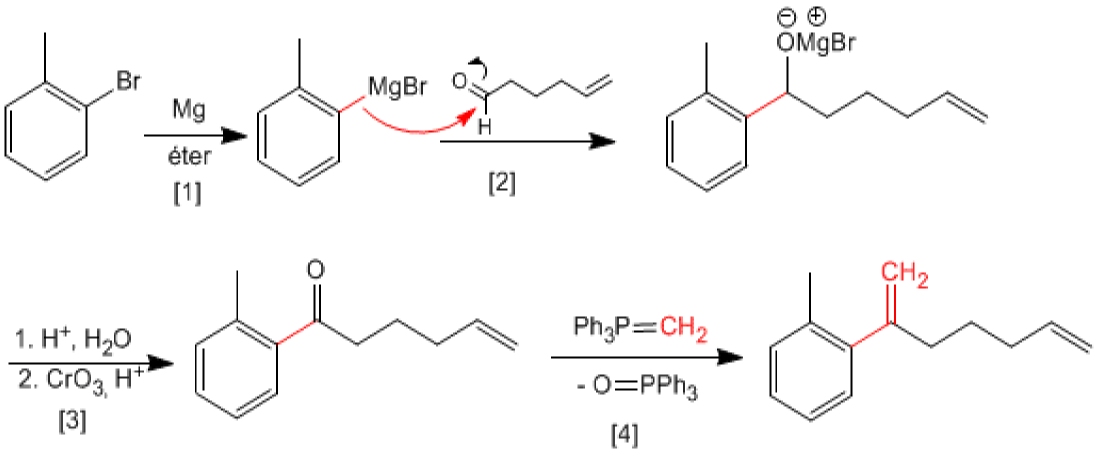
Aldehídos y Cetonas: Problema 7

A partir de 5-hexenal y o-bromotolueno obtener el siguiente producto.



Pueden ser necesarios reactivos orgánicos e inorgánicos adicionales.

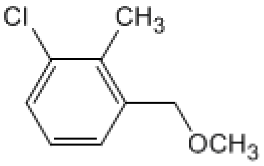
SOLUCIÓN



[1] Formación del magnesiano
[2] Ataque nucleófilo del magnesiano al carbonilo.
[3] Hidrólisis y posterior oxidación del alcohol secundario.
[4] Reacción de Wittig entre la cetona y el trifenilmetilenfosforano.

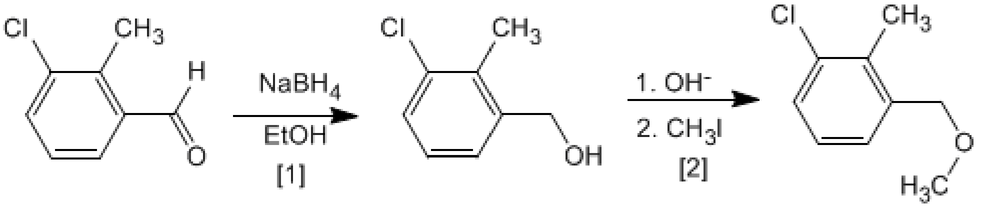
Aldehídos y Cetonas: Problema 8

Obtener a partir de 3-cloro-2-metilbenzaldehído y de los reactivos



necesarios
el compuesto siguiente:

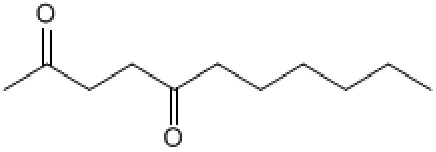
SOLUCIÓN



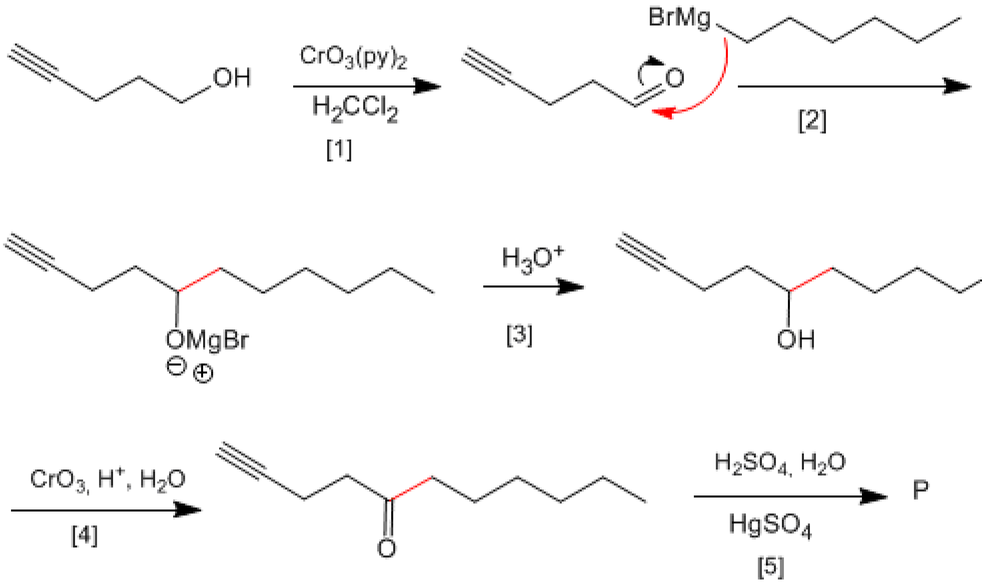
[1] Reducción del aldehído a alcohol

[2] Síntesis de Williamson de éteres.

Aldehídos y Cetonas: Problema 9

A partir de 4-pentin-1-ol obtener: 

SOLUCIÓN

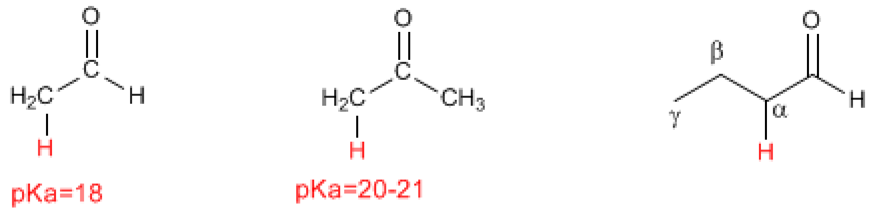


[1] Oxidación del alcohol a aldehído
[2] Formación del enlace carbono-carbono mediante organometálicos de magnesio
[3] Protonación del alcohol
[4] Oxidación del alcohol con Jones (Puedes utilizar también $CrO_3(py)_2$)
[5] Hidratación Markovnikov del alquino, para formar cetonas

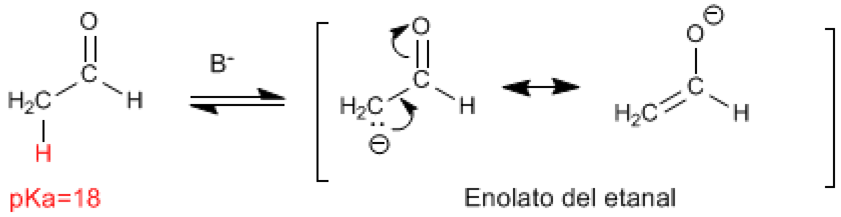
TEORÍA DE ENOLES Y ENOLATOS

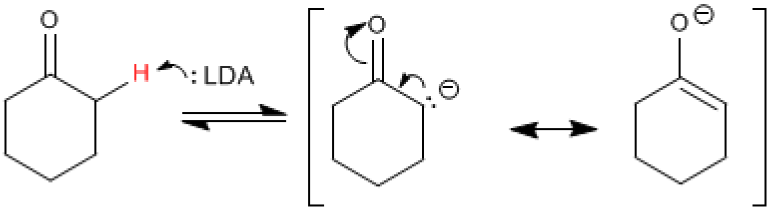
Formación de Enolatos

Los aldehídos y cetonas presentan hidrógenos ácidos en la posición vecina al grupo carbonilo, conocida como posición alfa. Estos hidrógenos presentan un pKa comprendido entre 18 y 21.



La acidez de los hidrógenos α es debida a la estabilización de la base conjugada (enolato) por resonancia.



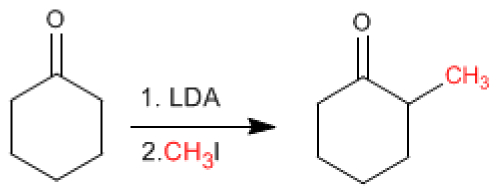


Enolato de la ciclohexanona

Alquilación de Enolatos

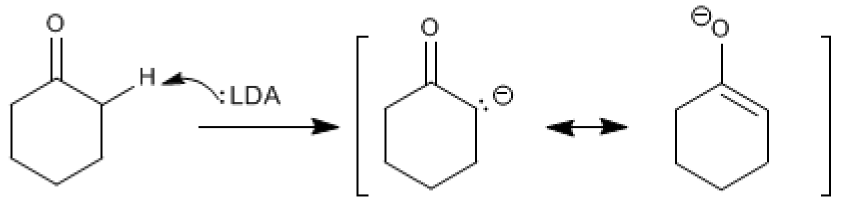
Los enolatos actúan como nucleófilos a través del carbono atacando a un gran número de electrófilos (haloalcanos, epóxidos, carbonilos, ésteres.....). En este punto nos fijaremos en la reacción entre enlolatos y haloalcanos, que permite añadir cadenas carbonadas a la posición a de la cadena.

La Ciclohexanona se convierte en 2-Metilciclhexanona por tratamiento con LDA seguido de yoduro de metilo.

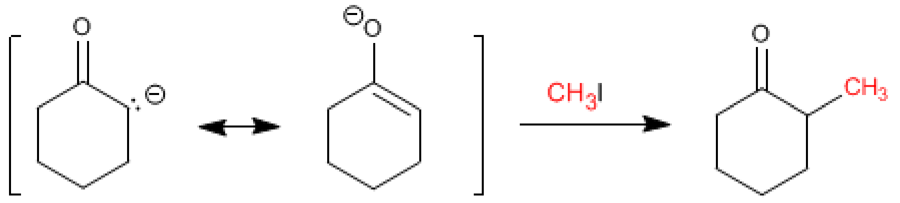


Etapas del mecanismo por el que se alquila la ciclohexanona:

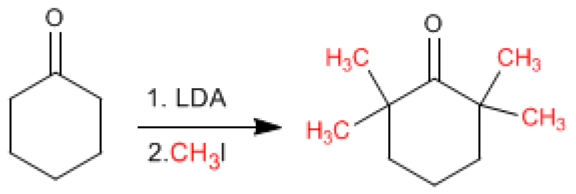
Etapa 1. Formación del enolato



Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el haloalcano (Reacción de tipo S_N2)



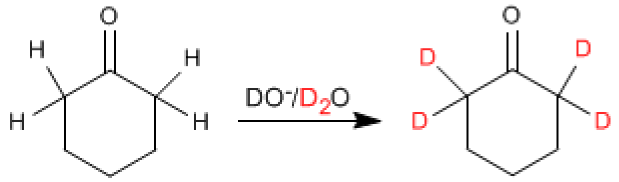
Las reacciones de alquilación tienen dos importantes problemas.
1. Competencia con la condensación aldólica. Los carbonilos en medio básico tienden a condensar para formar aldoles.
2. La reacción es difícil de controlar y tiende a polialquilar el carbonilo.



Ciclohexanona polialquilada

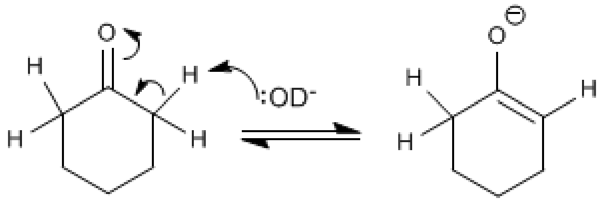
Intercambio hidrógeno - Deuterio

Los aldehídos y cetonas intercambian sus hidrógenos a por deuterios cuando se tratan con DO^-/D_2O o con D^+/D_2O. En medios básicos la reacción transcurre a través de enolatos y en medios ácidos los intermedios formados son enoles.

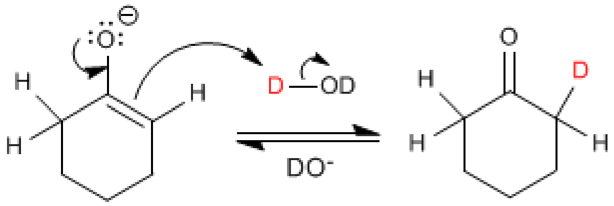


El mecanismo del intercambio hidrógeno-deuterio transcurre en los siguientes pasos:

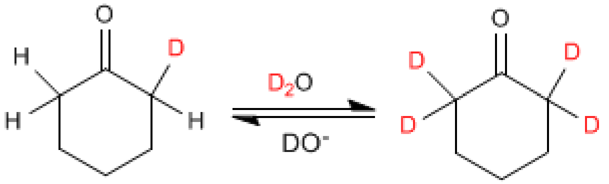
Etapa 1. Formación del enolato



Etapa 2. Transferencia del deuterio al enolato



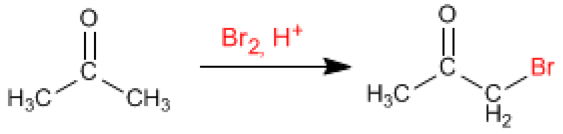
Etapa 3. Sustitución del resto de hidrógenos



Halogenación de aldehídos y cetonas

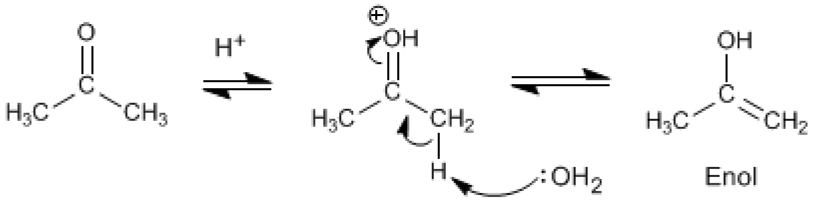
Los aldehídos y cetonas reaccionan con halógenos en medios ácidos o básicos produciéndose la sustitución de hidrógenos a por halógenos.

Halogenación de la propanona en medio ácido:

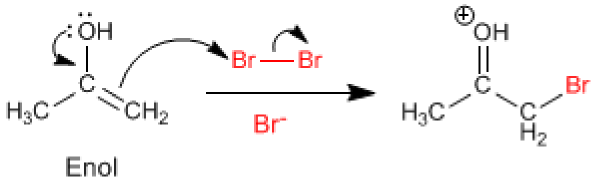


El mecanismo de halogenación en **medio ácido** tiene las siguientes etapas:

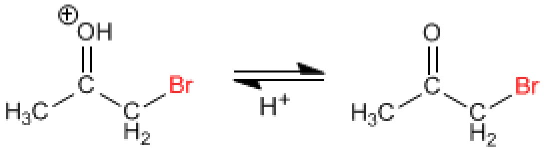
Etapa 1. Formación del enol



Etapa 2. Ataque nucleófilo del enol sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.

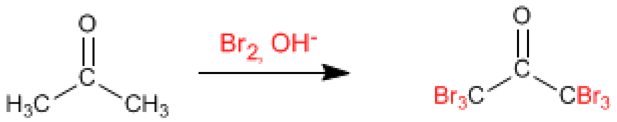


Etapa 3. Desprotonación



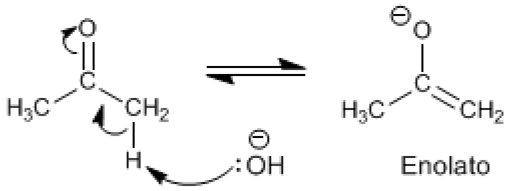
Trabajando con un equivalente de reactivo la halogenación para en una primera adición y no ocurren polialogenaciones. El paso clave del mecanismo es la formación del enol y esta etapa requiere protonar el oxígeno del carbonilo. Una vez halogenada la posición a el oxígeno se vuelve menos básico, debido al efecto electronegativo del bromo, protonándose peor .

Halogenación de la propanona en **medio basico**:

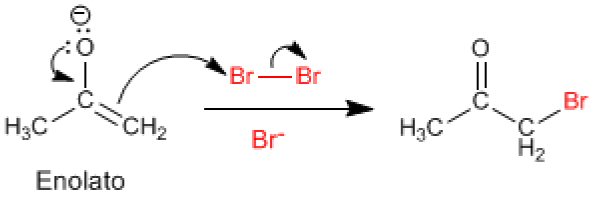


La halogenación en medio básico tiene el siguiente mecanismo:

Etapa 1. Formación del enolato



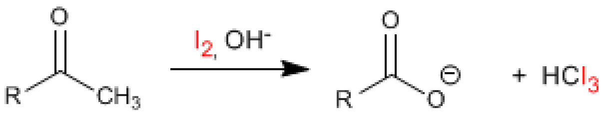
Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.



Este mecanismo se repite otras 5 veces sustituyendo todos los hidrógenos a por halógenos. En este caso la reacción no para puesto que el producto halogenado es más reactivo que la propanona de partida. La base arranca mejor los hidrógenos en el producto halogenado (son más ácidos), haciendo imposible parar la reacción.

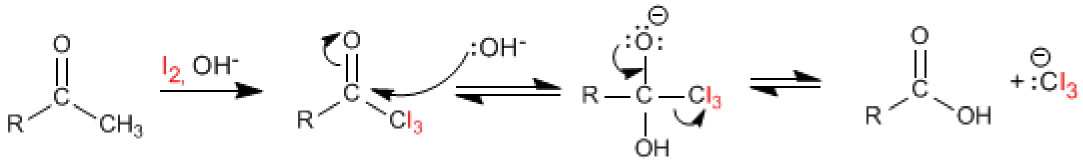
Reacción del Haloformo (Yodoformo)

Las cetonas metílicas **[1]** reaccionan con halógenos en medios básicos generando carboxilatos **[2]** y haloformo [**3**].



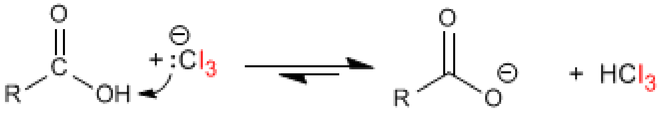
[1] [2] [3]

El mecanismo consiste en halogenar completamente el metilo, sustituyendo en una etapa posterior el grupo -CX_3 formado por -OH.



[1] [4] [5] [6] [7]

El grupo CI_3^- es muy básico y desprotona el ácido carboxílico formándose yodoformo y el carboxilato.

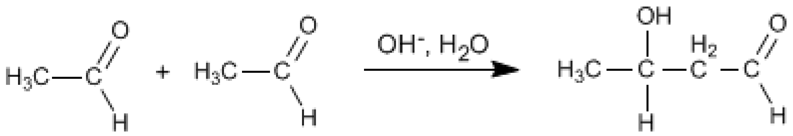


[6] [7] [2] [3]

Esta reacción (con yodo) puede emplearse como ensayo analítico para identificar cetonas metílicas aprovechando que el yodoformo precipita de color amarillo.

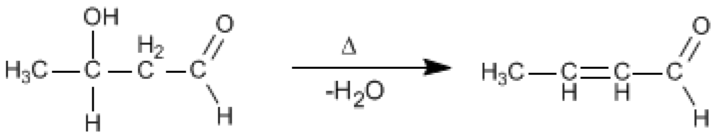
Condensación Aldólica

Aldehídos y cetonas [1] condensan en medios básicos formando aldoles [2]. Esta reacción se denomina condensación aldólica.



[1] [2]

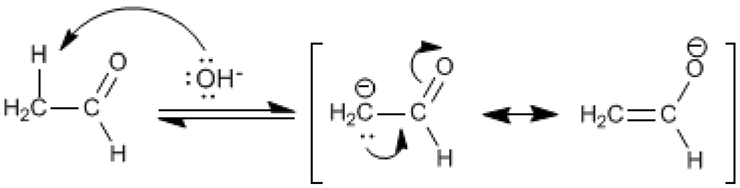
El aldol [2] formado deshidrata en el medio básico por calentamiento para formar un α,β-insaturado [3].



[2] [3]

El mecanismo de la condensación aldólica transcurre con formación de un enolato, que ataca al carbonilo de otra molécula. En esta condensación se forma un enlace carbono-carbono entre el carbonilo de una molécula y el carbono α de la otra.

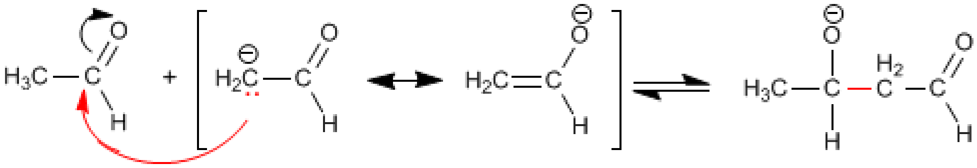
Etapa 1. Formación del enolato



[1] [4]

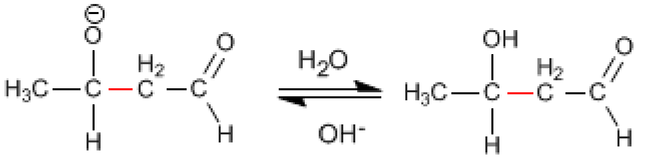
La base despotona el carbono alfa del etanal [1] generando el enolato [4] estabilizado por resonancia.

Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el carbonilo



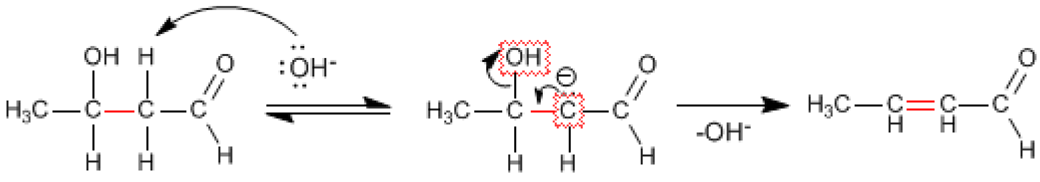
[1] [4] [5]

Etapa 3. Protonación



[5] [2]

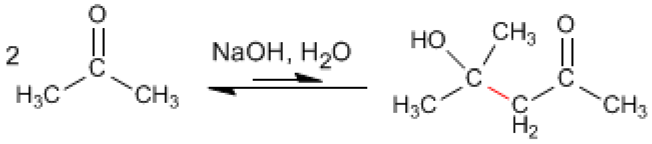
Etapa 4. Deshidratación del aldol



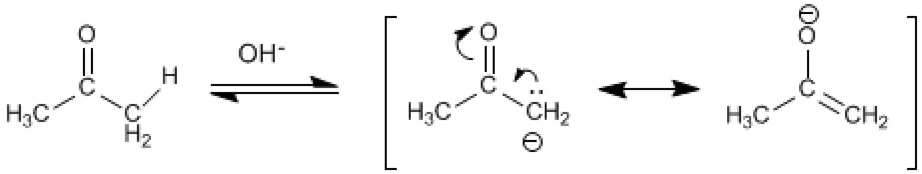
[2] [6] [3]

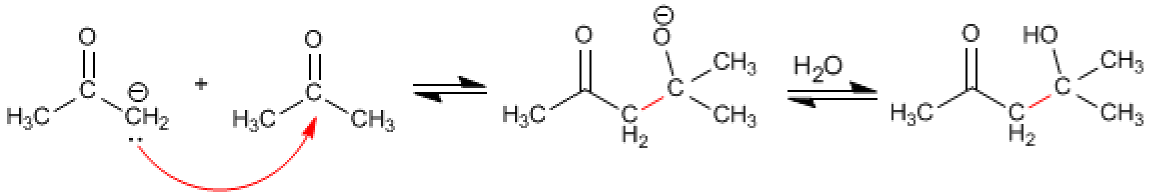
Condensación aldólica con cetonas

Las cetonas son menos reactivas que los aldehídos y dan un rendimiento muy bajo en la condensación aldólica. Asi, dos moléculas de propanona condensan para formar el aldol correspondiente con un rendimiento del 2%. Se pueden conseguir porcentajes elevados del producto separándolo del medio de reacción según se va formando, o bien, calentando para deshidratarlo. De ambas formas los equilibrios de la aldólica se desplazan hacia el producto final.

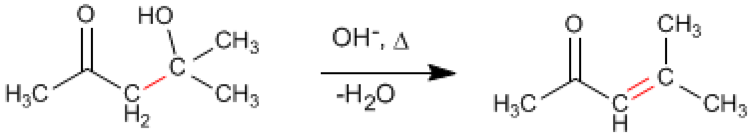


Mecanismo de la reacción:



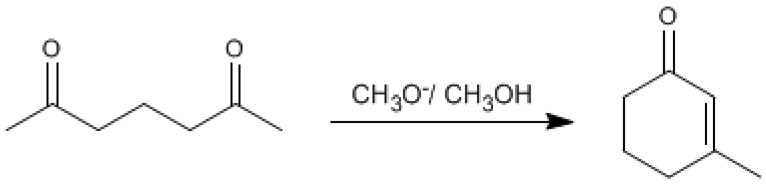


La deshidratación final permite el desplazamiento de los equilibrios. También se puede realizar una extracción del aldol del medio de reacción para favorecer la reacción.



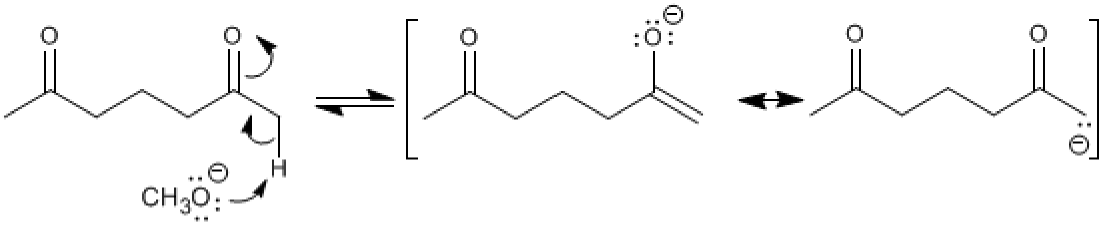
Condensación aldólica intramolecular

Los compuestos dicarbonílicos condensan mediante la aldólica intramolecular en medios básicos. En esta reacción se obtienen ciclos de cinco o seis miembros.
Así, la 2,6-heptanodiona condensa con metóxido en metanol para formar el 3-metilciclohex-2-enona.

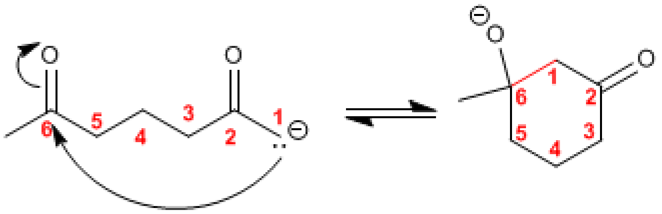


El mecanismo de la reacción transcurre a través de las siguientes etapas:

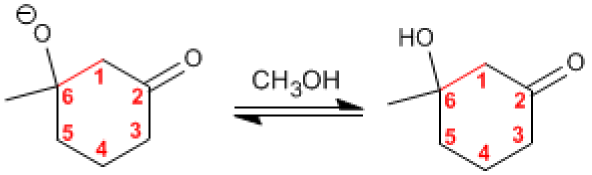
Etapa 1. Formación del enolato.



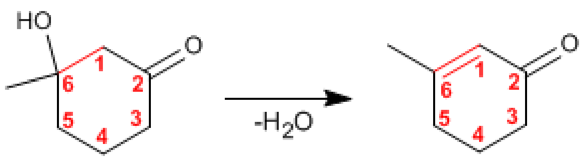
Etapa 2. Adición nucleófila intramolecular



Etapa 3. Protonación de la base del aldol



Etapa 4. Deshidratación del aldol



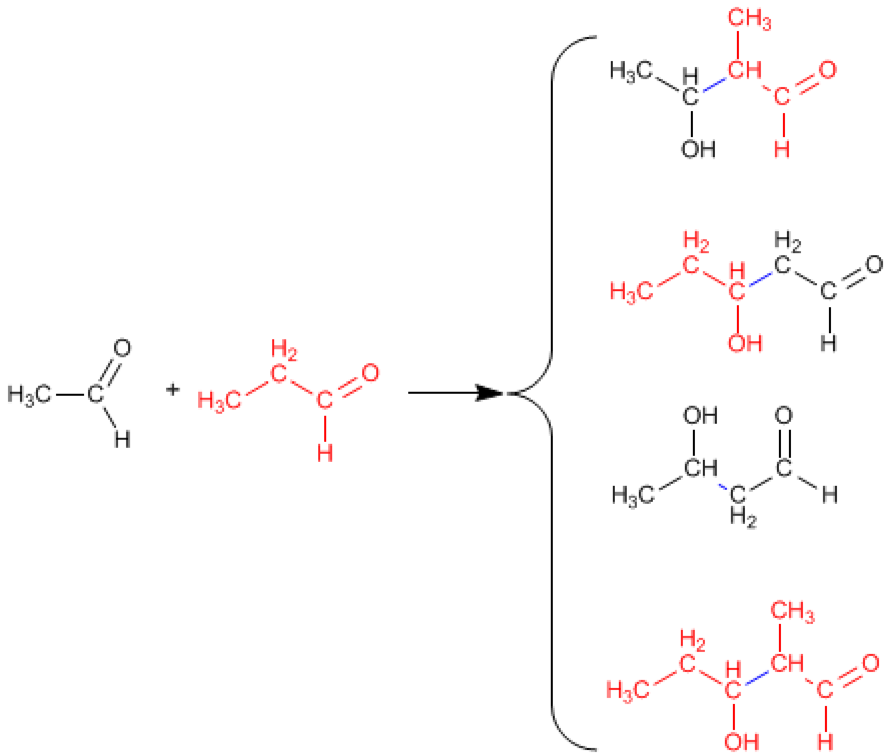
Condensación aldólica cruzada o mixta

La reacción entre dos carbonilos diferentes se llama aldólica cruzada o mixta. Esta reacción sólo tiene utilidad sintética en dos casos:

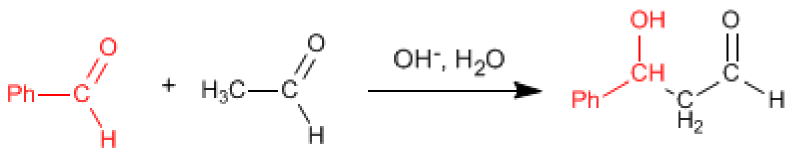
1. Sólo uno de los carbonilos puede formar enolatos.

2. Uno de los carbonilos es mucho más reactivo que el otro.

En el resto de situaciones la aldólica mixta genera mezclas de cuatro productos. Veamos como ejemplo la condensación del etanal y propanal.

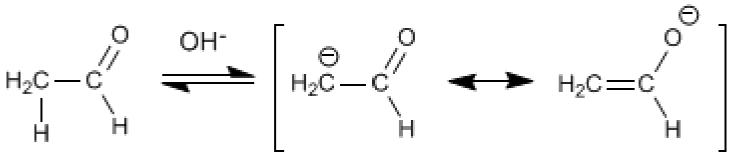


La condensación aldólica mixta del etanal con el benzaldehído genera un producto, cuando se trabaja en exceso de benzaldehído, debido a que el benzaldehído carece de hidrógenos en el carbono alfa y no puede formar enolatos.



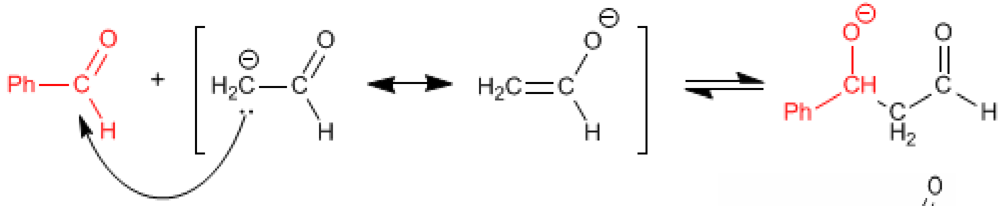
El mecanismo de esta reacción tiene lugar en las siguientes etapas:

Etapa 1. Enolización del etanal

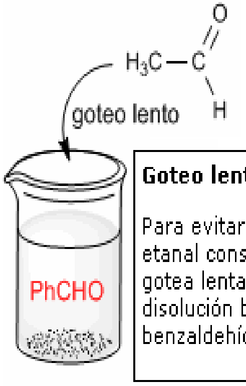


La formación de enolatos sólo puede tener lugar con el etanal, puesto que el benzaldehído carece de hidrógenos ácidos en el carbono alfa.

Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato al benzaldehído.



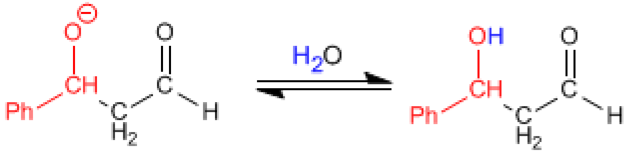
En esta etapa puede ocurrir el ataque del enolato de etanal sobre si mismo. Para evitarlo debe trabajarse en exceso de benzaldehído. Un procedimiento experimental muy usado para evitar la condensación del etanal consigo mismo es gotear léntamente el etanal sobre una disolución básica de benzaldehído



Goteo lento

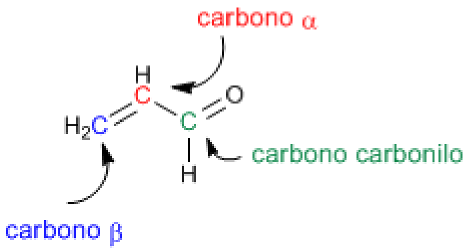
Para evitar la condensación del etanal consigo mismo, se gotea lentamente sobre una disolución básica de benzaldehído.

Etapa 3. Protonación



Síntesis de carbonilos alfa,beta-insaturados

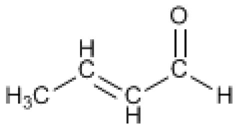
Los carbonilos α,β-insturados son compuestos orgánicos que tienen un doble enlace entre las posiciones α,β de un aldehído o cetona.



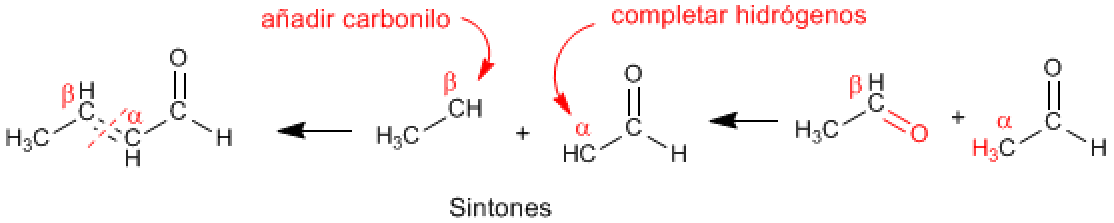
El propenal o acroleina es un carbonilo α,β-insaturado. Sus dos dobles enlaces conjugados le confieren una reactividad especial.

Existen 4 métodos importantes para la preparación de α,β-insaturados: condensación aldólica, halogenación del carbono α seguida de eliminación, oxidación de alcoholes alílicos y Wittig.

Método 1. Preparar mediante la condensación aldólica el siguiente compuesto.

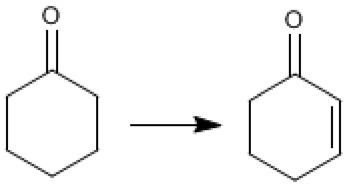


Empleamos la retrosíntesis para preparar el compuesto. Al ser de la familia de los α,β-insaturados se puede obtener mediante la condensación aldólica.

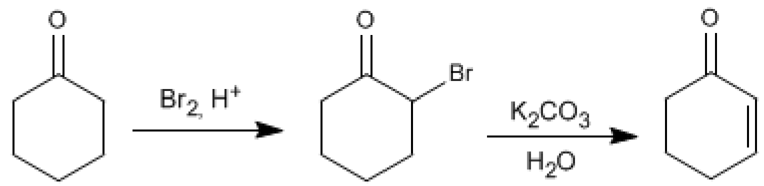


Para obtener los reactivos que forman el α,β-insaturado se rompe por el doble enlace, obteniéndose los sintones (equivalentes sintéticos). Los reactivos se obtienen añadiendo al carbono β un carbonilo y completando los hidrógeno que faltan en el carbono α.

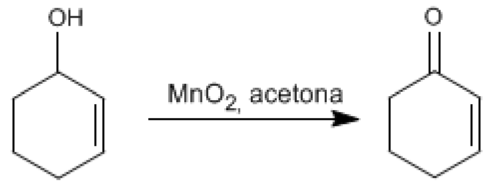
Ejemplo 2. Indicar como se puede realizar las siguiente transformación.



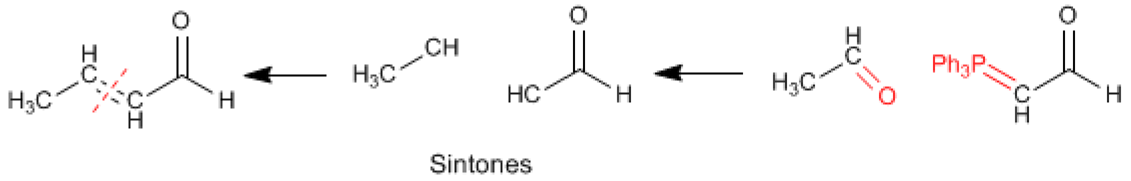
En una primera etapa se halogena la posición a del carbonilo. En la segunda etapa se realiza una eliminación que nos deja el producto final.



Método 3. La oxidación de alcoholes alílicos con dióxido de manganeso en acetona produce α,β-insaturados



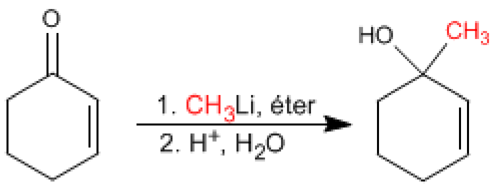
Método 4. Reacción de Wittig



Reactividad de carbonilos alfa,beta-insaturados

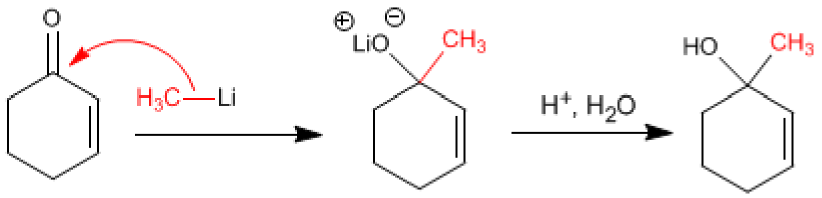
Los α,β-insaturados son compuestos que poseen dos posiciones electrófilas: el carbono carbonilo y el carbono β.

Adiciones 1,2. Los organometálicos de litio atacan al carbono carbonilo dando lugar a adiciones 1,2.



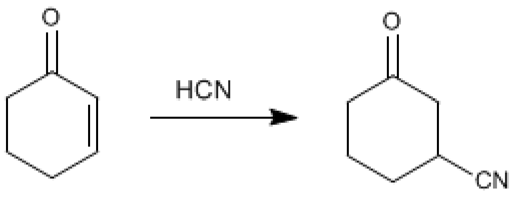
Los organometálicos de litio y magnesio atacan al carbono carbonilo de los α,β-insaturados

Mecanismo de la adición 1,2

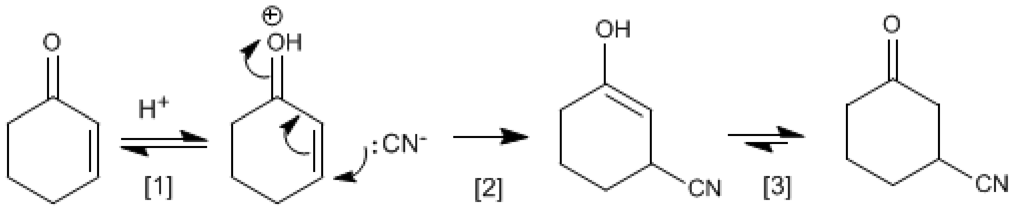


Adiciones 1,4. Los cupratos, cianuro y otros nucleófilos atacan al carbono β de los α,β-insaturados, dando adiciones 1,4.

El ácido cianhídrico da adiciones 1,4 con los α,β-insaturados. El ciano se une al carbono β.

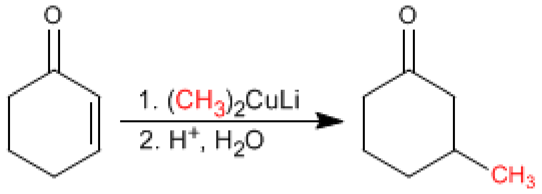


Mecanismo de adición del ácido cianhídrico a la Ciclohex-2-enona

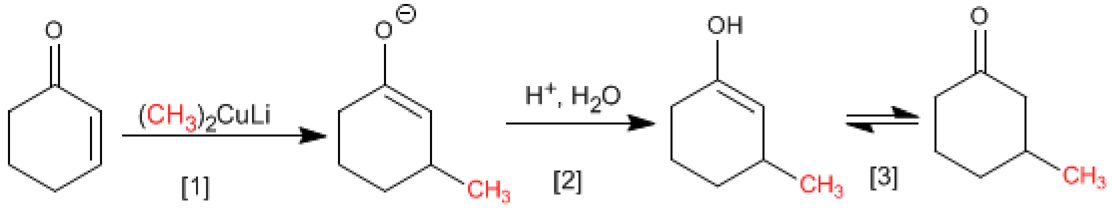


[1] Protonación del carbonilo
[2] Ataque nucleófilo del cianuro al carbono β.
[3] Tautomería ceto-enol.

Los cupratos son organometálicos de cobre que se adicionan al carbono β de los α,β-insaturados.



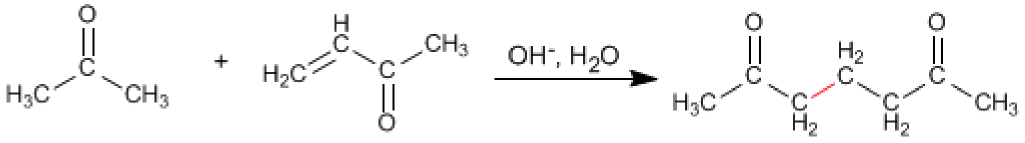
El mecanismo de la reacción comienza con el ataque nucleófilo del cuprato sobre el carbono β, formando un enolato, que se protona en la segunda etapa para dar un enol. El enol tautomeriza a cetona generando el producto final.



[1] Adición nucleófila del cuprato.
[2] Protonación del enolato
[3] Tautomería ceto-enol

Adición de Michael y anelación de Robinson

Los enolatos de aldehídos o cetonas se adicionan a los α,β-insaturados para formar 1,5-dicarbonilos. Esta reacción se denomina adición de Michael.

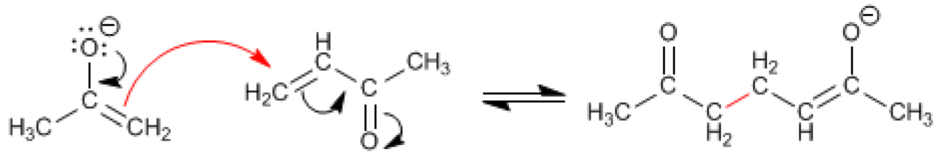


[1] [2] [3]

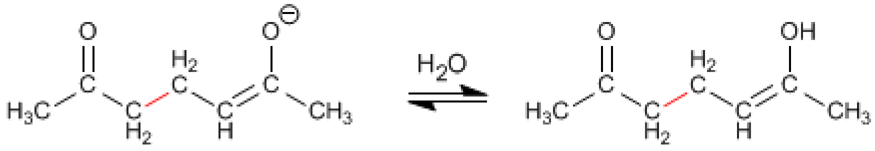
La propanona [1] reacciona con el α,β-insaturado [2] para formar el 1,5-dicarbonilo [3]
Mecanismo de la Adición de Michael:

Etapa 1. Formación del enolato.

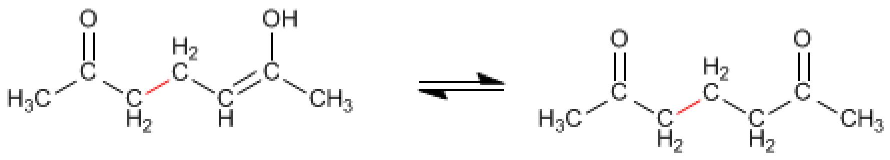
Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato al carbono β del α,β-insaturado.



Etapa 3. Equilibrio ácido-base



Etapa 4. Tautomería ceto-enol

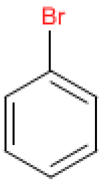


El producto de Michael puede condensar mediante una aldólica intramolecular, formando un α,β-insaturado. El conjunto de la adición de Michael y la aldólica final se conoce como reacción de Robinson

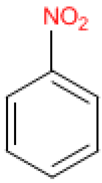
TEORÍA DEL BENCENO

Nomenclatura del Benceno

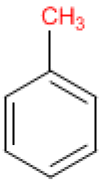
Los bencenos monosustituidos se nombran terminando el nombre del sustituyente en benceno.



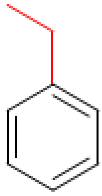
Bromobenceno



Nitrobenceno

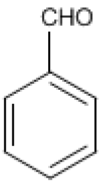


Metilbenceno

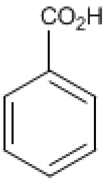


Etilbenceno

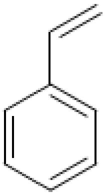
Algunos derivados monosustituidos del benceno tienen nombres comunes ampliamente aceptados.



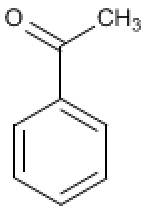
Benzaldehído



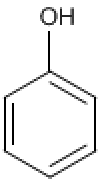
Ácido benzoico



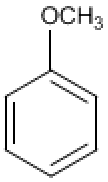
Estireno



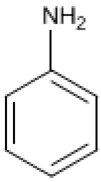
Acetofenona



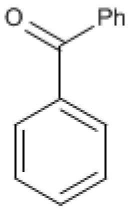
Fenol



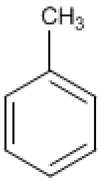
Anisol



Anilina

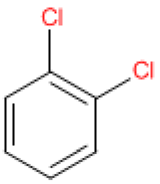


Benzofenona



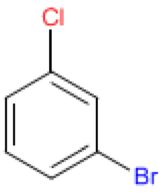
Tolueno

En bencenos disustituidos se emplean los prefijos *orto* (benceno 1,2-disustituido), *meta* (benceno 1,3-disustituido) y *para* (benceno 1,4-disustituido) para indicar la posición de los sustituyentes en el anillo.



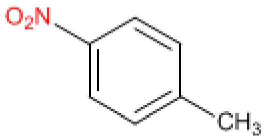
o-Diclorobenceno

(1,2-Diclorobenceno)



m-Bromoclorobenceno

(1-Bromo-3-clorobenceno)

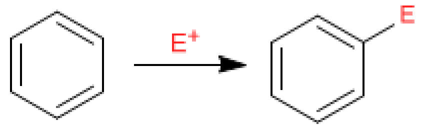


p-Nitrotolueno

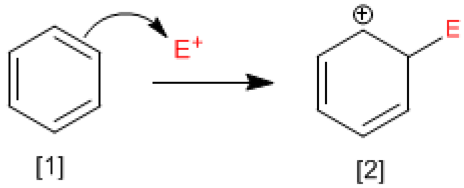
(4-Nitrotolueno)

Sustitución Electrófila Aromática

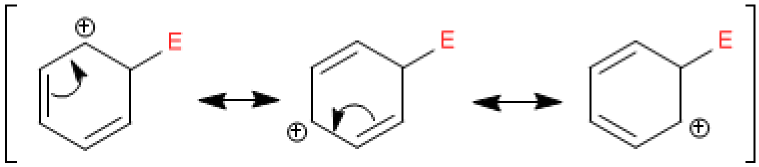
El benceno actúa como nucleófilo, atacando a un número importante y variado de electrófilos.



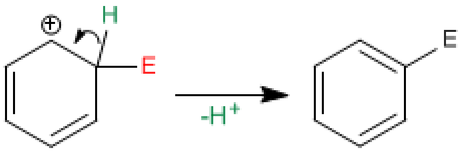
Etapa 1. En la primera etapa de la reacción el electrófilo acepta un par de electrones porcedentes de la nube π del benceno, formándose un carbocatión estabilizado por resonancia.



El catión ciclohexadienilo [2] deslocaliza la carga positiva según las siguientes estructuras:

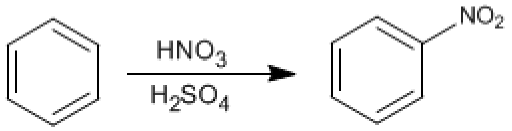


Etapa 2. En la segunda etapa el benceno recupera su aromaticidad por perdida de un protón. Es una etapa rápida conocida como rearomatización del anillo.

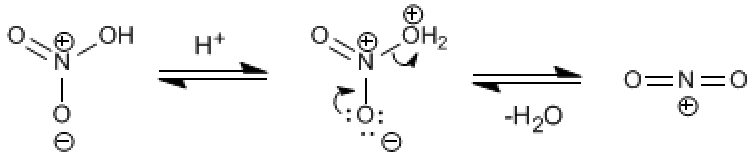


Nitración del Benceno

El benceno reacciona con la mezcla nitrico-sulfurico adicionando grupos nitro.

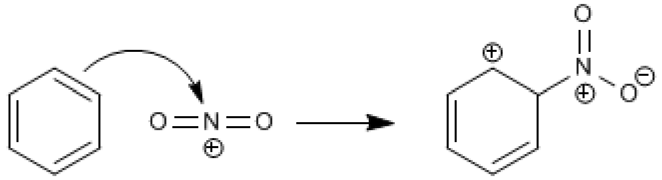


El electrófilo de esta reacción es el catión nitronio. NO_2^+. Las concentraciones de este catión en el ácido nitrico son muy bajas para nitrar el benceno, por ello es necesario añadir ácido sulfúrico.

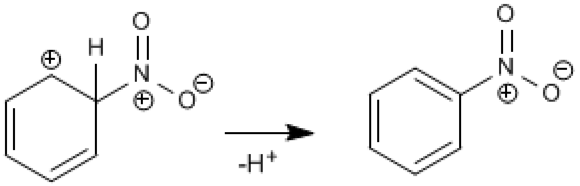


Mecanismo para la nitración del benceno:

Etapa 1. Ataque del benceno al catión nitronio

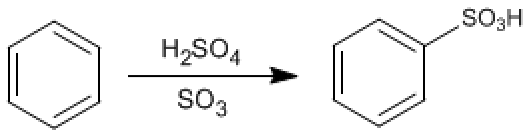


Etapa 2. Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón



Sulfonación del Benceno

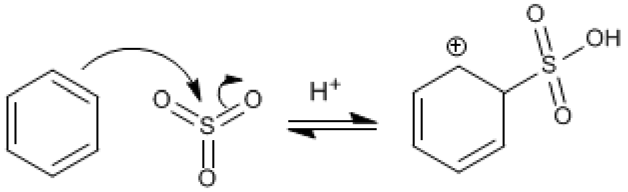
La reaccion del benceno [1] con una disolución de trióxido de azufre en ácido sulfúrico produce ácidos bencenosulfónicos [2].



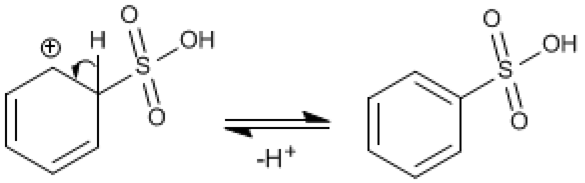
[1] [2]

El mecanismo de la sulfonación tiene lugar con las siguientes etapas:

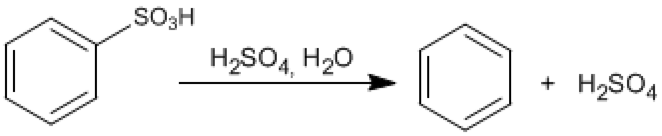
Etapa 1. Ataque del benceno al trióxido de azufre



Etapa 2. Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón.

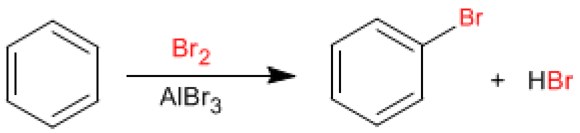


El mecanismo de la sulfonación es reversible, lo cual permite eliminar el grupo $-SO_3H$ por tratamiento con sulfúrico acuoso. Esta propiedad es utilizada para proteger posiciones del benceno, ocupándolas con el grupo $-SO_3H$.



Halogenación del Benceno

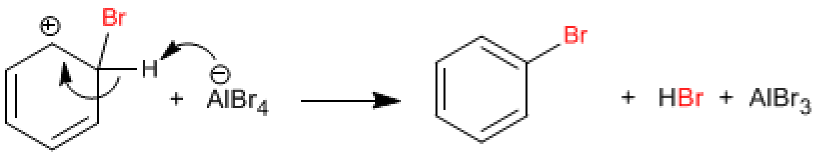
El benceno reacciona con halógenos en presencia de ácidos de Lewis para formar derivados halogenados.



El mecanismo de la halogenación tiene lugar con las siguientes etapas:

Etapa 1. La molécula de bromo se polariza al interaccionar con el ácido de Lewis. El benceno ataca al bromo polarizado positivamente para formar el catión ciclohexadienilo.

Etapa 2. Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón.

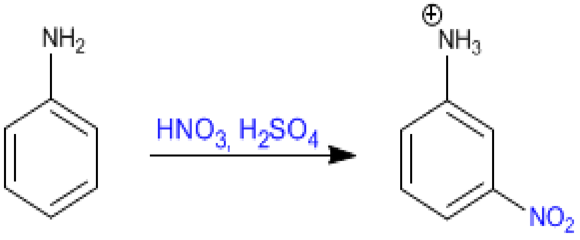


La cloración se puede llevar a cabo de forma similar a la bromación. La reacción con flúor y yodo se realiza muy poco frecuentemente. En el caso del flúor la reacción es dificil de controlar por su elevada reactividad. Por el contrario, el yodo reacciona lentamente y tiene un equilibrio desfavorable.

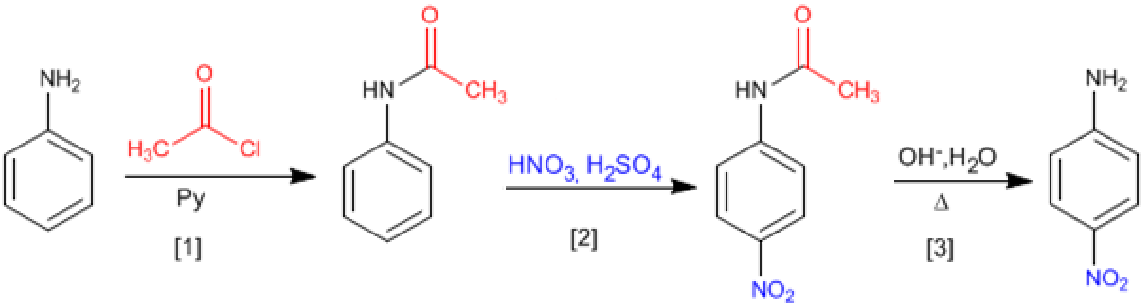
Benceno - Protección y desprotección del grupo amino

El grupo amino es un activante fuerte, que orienta a orto/para. Sin embargo, en medios ácidos se protona transformándose en un desactivante fuerte (sal de amonio) que orienta a posición meta. Se puede evitar la protonación del amino protegiéndolo con cloruro de etanoilo en piridina.

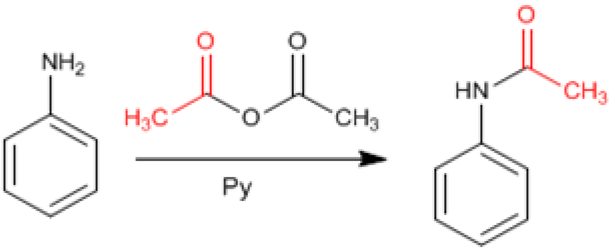
Nitración de la anilina sin protección del amino

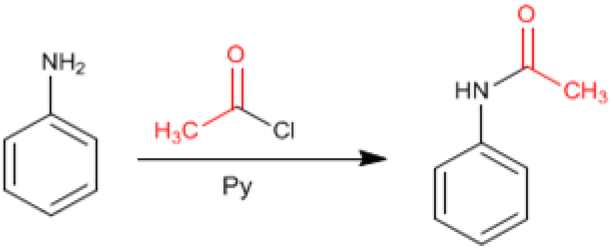


Nitración de la anilina con protección del grupo amino, empleando cloruro de etanoílo



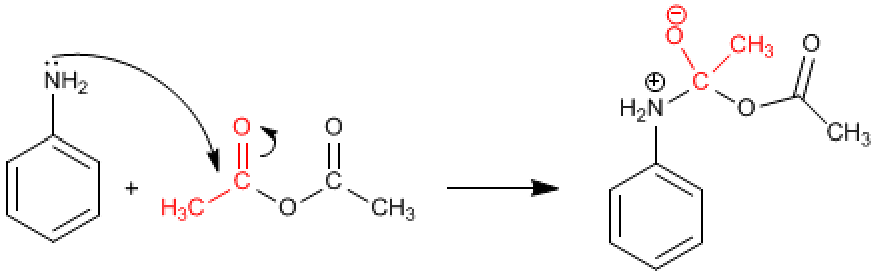
La protección del amino puede realizarse con anhídrido etanoico en piridina, o con cloruro de etanoílo en piridina



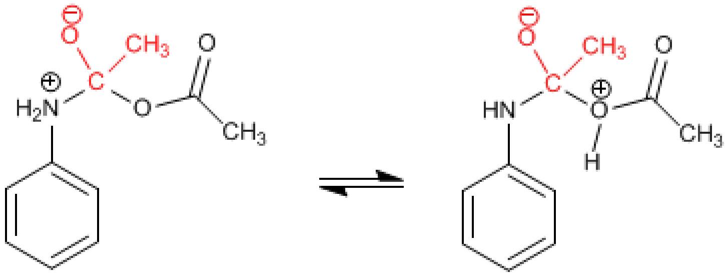


El producto final es una amida, mucho menos básica que la amina de partida y con menos tendencia a protonarse. El mecanismo de la reacción es el siguiente:

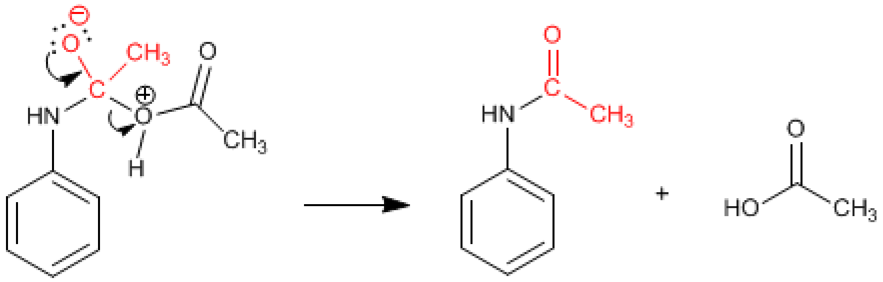
Etapa 1. Adición



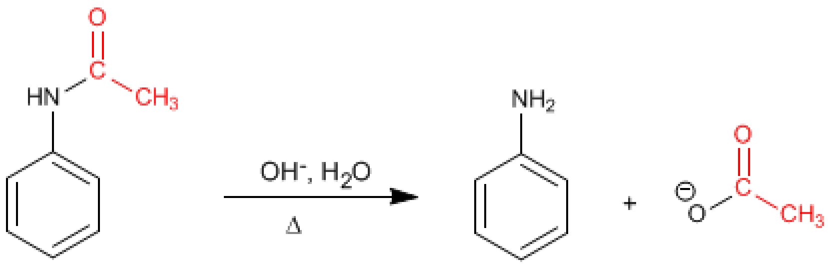
Etapa 2. Equilibrio ácido-base



Etapa 3. Eliminación

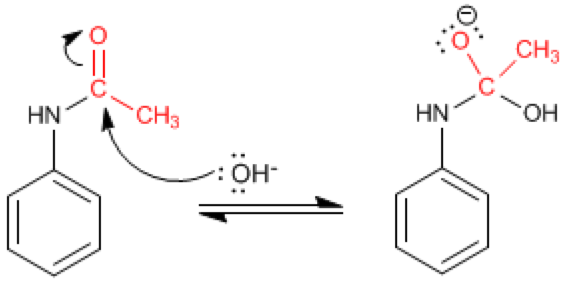


La amida formada se desprotege por hidrólisis ácida o básica, dejando libre la anilina.

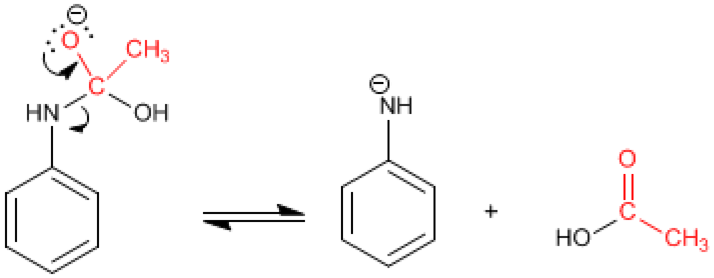


Mecanismo de desprotección en medio básico.

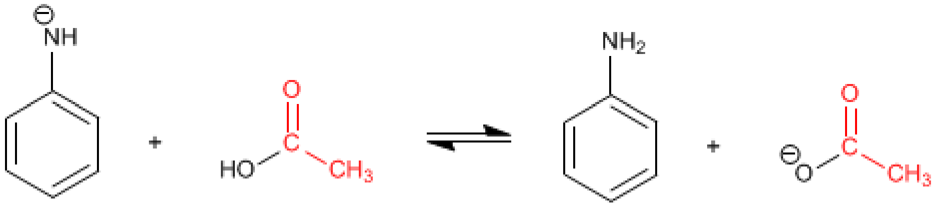
Etapa 1. Adición del grupo hidroxilo a la amida



Etapa 2. Eliminación

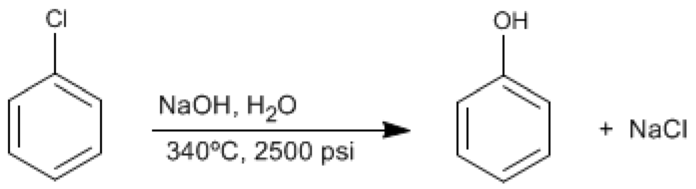


Etapa 3. Equilibrio ácido-base



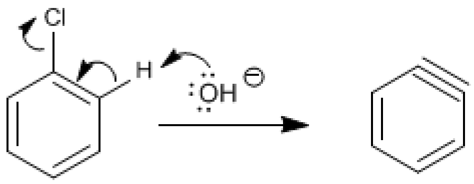
Sustitución nucleófila aromática: Bencino

Los bencenos halogenados reaccionan con sosa diluida en condiciones de alta presión y temperatura, para formar fenoles. Esta reacción no requiere grupos desactivantes en posición orto/para y sigue un mecanismo diferente al de la sustitución nucleófila aromática por adición-eliminación.



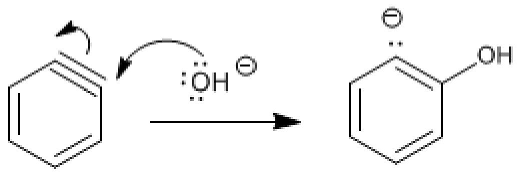
Esta reacción fue descubierta en 1928 por los químicos de la compañía Dow Chemical. El mecanismo consiste en la eliminación de HCl con formación de un intermedio inestable llamado bencino, el cual es atacado por los iones hidróxido del medio, para formar fenol.

Etapa 1. Eliminación de HCl

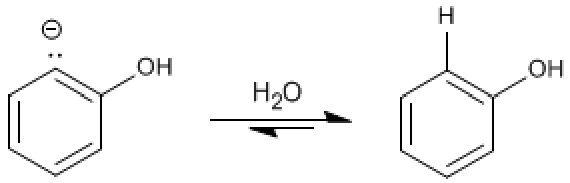


Bencino

Etapa 2. Adición del ion hidróxido al bencino



Etapa 3. Protonación

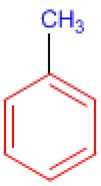


El mecanismo de esta reacción recibe el nombre de sustitución nucleófila aromática por eliminación-adición.
Cuando en el benceno existen sustituyentes produce mezclas, debido al ataque del nucleófilo sobre los dos carbonos del triple enlace.

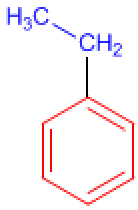
PROBLEMAS NOMENCLATURA - BENCENO

Nomenclatura de Benceno - Reglas IUPAC

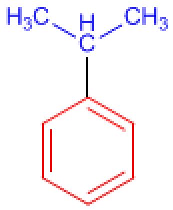
Regla 1. En bencenos monosustituidos, se nombra primero el radical y se termina en la palabra benceno.



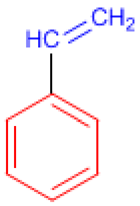
Metilbenceno



Etilbenceno

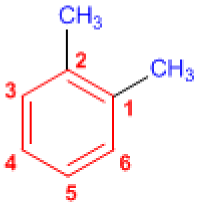


Isopropilbenceno



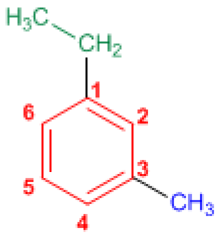
Vinilbenceno

Regla 2. En bencenos disustituidos se indica la posición de los radicales mediante los prefijos *orto-* (*o*-), *meta* (*m*-) y *para* (*p*-). También pueden emplearse los localizadores 1,2-, 1,3- y 1,4-.



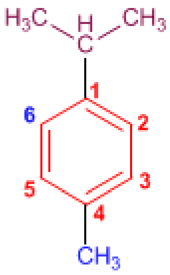
o-Dimetilbenceno

(1,2-Dimetilbenceno)



m-Etilmetilbenceno

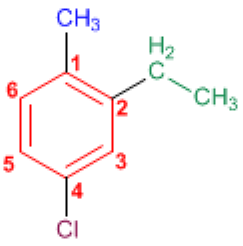
(1-Etil-3-metilbenceno)



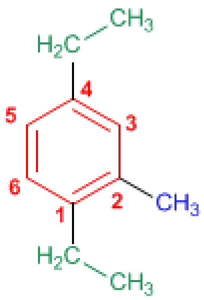
p-Isopropilmetilbenceno

(1-Isopropil-4-metilbenceno)

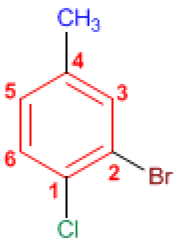
Regla 3. En bencenos con más de dos sustituyentes, se numera el anillo de modo que los sustituyentes tomen los menores localizadores. Si varias numeraciones dan los mismos localizadores se da preferencia al orden alfabético.



4-Cloro-2-etil-1-metilbenceno

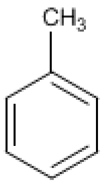


1,4-Dietil-2-metilbenceno

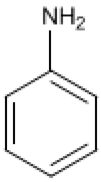


2-Bromo-1-cloro-4-metilbenceno

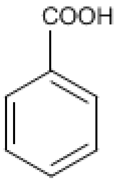
Regla 4. Existen numerosos derivados del benceno con nombres comunes que conviene saber:



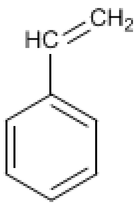
Tolueno



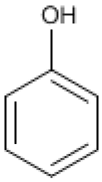
Anilina



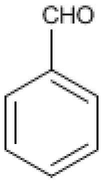
Ac. Benzoico



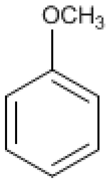
Estireno



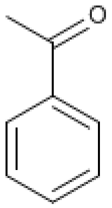
Fenol



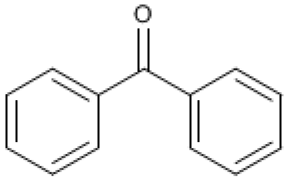
Benzaldehído



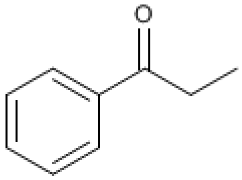
Anisol



Acetofenona



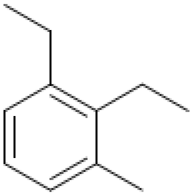
Benzofenona

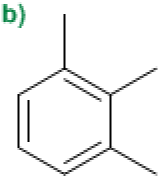


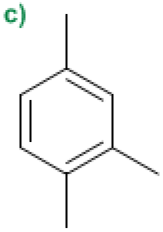
Propiofenona

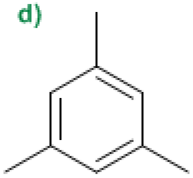
Nomenclatura de Benceno - Problema 0.1

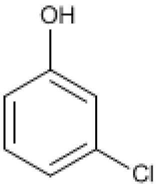
Nombra los siguientes derivados del benceno:

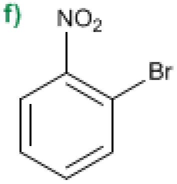
a)


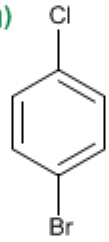
b)


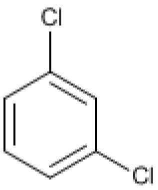
c)


d)


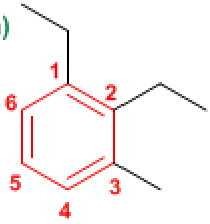
e)


f)


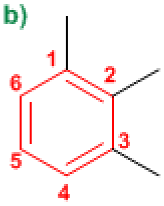
g)


h)


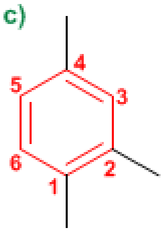
Solución

a)


1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores, y además, se asignan los localizadores menores a los grupos que van antes en el orden alfabético (etilo antes que metilo)
3. Sustituyentes: etilos en 1,2 y metilo en 3.
4. Nombre: 1,2-Dietil-3-metilbenceno

b)


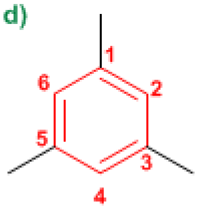
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores.
3. Sustituyentes: metilos en posición 1,2,3.
4. Nombre: 1,2,3-Trimetilbenceno

c)


1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores.
3. Sustituyentes: metilos en posición 1,2,4.
4. Nombre: 1,2,4-Trimetilbenceno

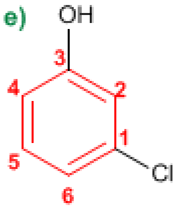
El anillo se numera para que los sustituyentes tomen los localizadores más bajos. En caso de empate se tiene en cuenta el orden alfabético

d)



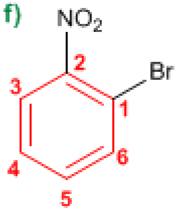
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: se parte de un metilo y se numera en cualquier dirección.
3. Sustituyentes: metilos en 1,3,5.
4. Nombre: 1,3,5-Trimetilbenceno

e)



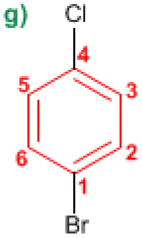
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: la numeración comienza en el cloro (va antes alfabéticamente) y prosigue por el camino más corto hacia el hidroxilo.
3. Sustituyentes: cloro en posición 1 e hidroxi en posición 3 (posición meta)
4. Nombre: 1-Cloro-3-hidroxibenceno (*m*-Clorohidroxibenceno)

f)



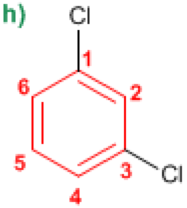
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: la numeración comienza en el bromo (preferencia alfabética)
3. Sustituyentes: bromo en posición 1 y nitro en posición 3 (posición orto)
4. Nombre: 1-Bromo-3-nitrobenceno (*o*-Bromonitrobenceno)

g)



1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: comienza en el bromo (preferencia alfabética sobre el cloro)
3. Sustituyentes: bromo en 1 y cloro en 4 (posición para)
4. Nombre:1-Bromo-4-clorobenceno (*p*-Bromoclorobenceno)

h)



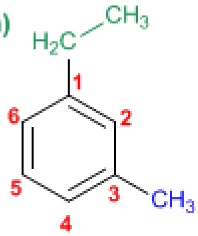
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: localizadores más bajos posibles a los cloros.
3. Sustituyentes: cloros en posición 1,3.
4. Nombre: 1,3-Diclorobenceno (*m*-Diclorobenceno)

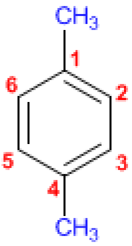
Nomenclatura de Benceno - Problema 0.2

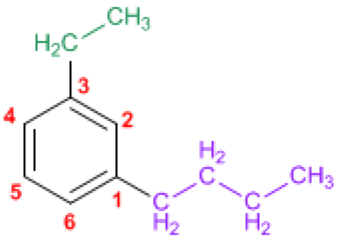
Formular los siguientes derivados del benceno:

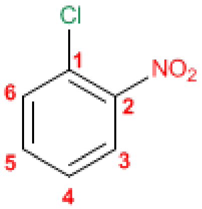
a) 1-Etil-3-metilbenceno
b) p-Dimetilbenceno
c) 1-Butil-3-etilbenceno
d) o-Cloronitrobenceno
e) m-Bromoclorobenceno
f) p-Diisopropilbenceno
g) 1-tert-Butil-4-metilbenceno
h) o-Alilvinilbenceno
i) m-Etilpropilbenceno
j) 2-Etil-1,4-dimetilbenceno
k) 4,5-Difenil-1-octeno
l) 2-Fenil-4-metilhexeno
m) 1-(metiletil)-4-(2-metilpropil)benceno
n) 6-Fenil-3-metilhexa-1,4-dieno
o) cis-1-Fenil-1-buteno
p) trans-2-Fenil-2-buteno
q) 7-Etil-4,5-difenildec-5-en-1-ino
r) m-Diciclohexilbenceno
s) p-Ciclobutilciclobutilbenceno
t) 3-(1,1-Difeniletil)-3-metilhex-1-en-5-ino.

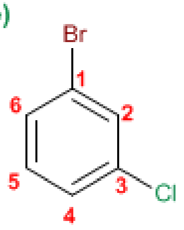
Solución

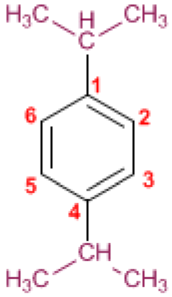
a)

1-Etil-3-metilbenceno

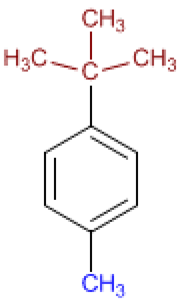
b)

p-Dimetilbenceno

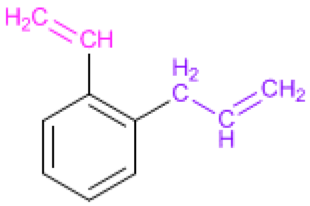
c)

1-Butil-3-etilbenceno

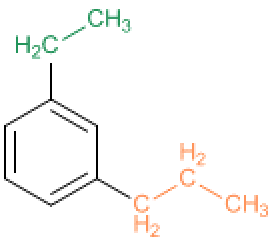
d)

o-Cloronitrobenceno

e)

m-Bromoclorobenceno

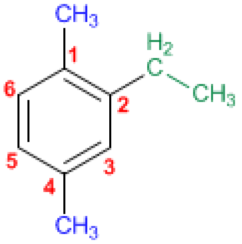
f)

p-Diisopropilbenceno

g)

1-*tert*-Butil-4-metilbenceno

h)

o-Alilvinilbenceno

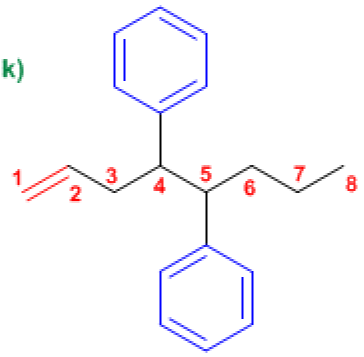
i)

m-Etilpropilbenceno

j)



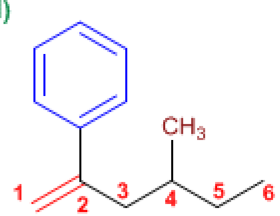
2-Etil-1,4-dimetilbenceno

k)



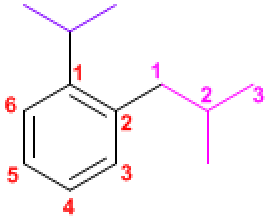
4,5-Difeniloct-1-eno

l)



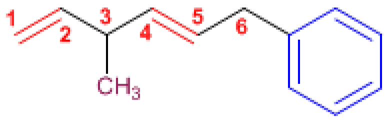
2-Fenil-4-metilhex-1-eno

m)



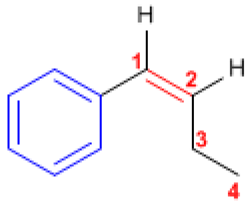
1-(metiletil)-2-(2-metilpropil)benceno

n)



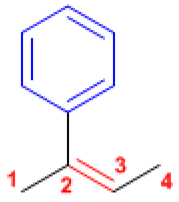
6-Fenil-3-metilhexa-1,4-dieno

o)



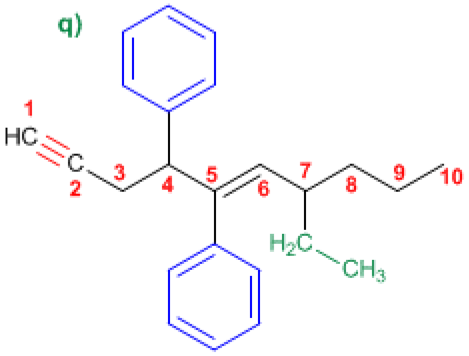
cis-1-Fenil-1-buteno

p)



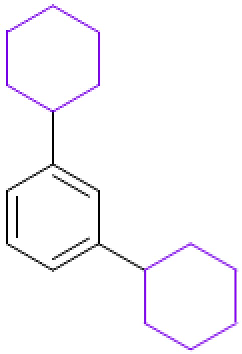
trans-2-Fenil-2-buteno

q)



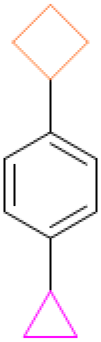
7-Etil-4,5-difenildec-5-en-1-ino

r)



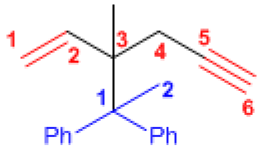
m-Diciclohexilbenceno

s)



p-Ciclobutilciclopropilbenceno

t)



3-(1,1-Difeniletil)-3-metilhex-1-en-5-ino.

Agradecimientos:

- http://www.quimicaorganica.org

- http://www.taringa.net/perfil/jose07070012